

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	23. Mai 2018
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose), Nr. 620, A18-08, Version 1.0, Stand: 27.04.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen mit einer Inzidenz von etwa 1:2500 (1). Die Erkrankung wird durch Mutationen des Gens des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) verursacht. Das Gen kodiert das CFTR-Protein, einen ATP-abhängigen Chlorid-Anionen-Kanal in epithelialen Zellmembranen. Folge ist verminderter Salz- und Wassertransport, der zur Dysfunktion multipler Organe führt, in erster Linie zu chronischen Störungen der Schleimsekretion in den Atemwegen mit chronischen Infektionen der Lungen sowie zu einer chronischen Pankreatitis (2).</p> <p>Es ist eine Vielzahl von Genmutationen bekannt, die zu gestörten Funktionen des CFTR-Proteins führen. Sie werden in sieben Klassen unterteilt. Die Mutation F508del (auch Phe508del) ist die häufigste dieser Mutationen und wird zu den so genannten Klasse-II-Mutationen gerechnet. Sie wirkt sich auf verschiedene Weise auf das CFTR-Protein aus, vor allem führt eine gestörte sterische Struktur des Proteins zum vorzeitigen Abbau. Letztlich ist der Effekt eine Verminderung der CFTR-Menge an Zelloberflächen. Bis zu 50 % der CF-Patienten sind homozygot bezüglich der F508del-Mutation. Daneben sind sogenannte Gating-Mutationen für das CFTR-Protein bekannt (z. B. G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R). Sie sind insgesamt seltener (< 10 % bei den Patienten mit CF) und werden der Klasse III zugerechnet. Die Mutation G551D macht hier den Hauptanteil aus. Die Gating-Mutationen führen zu einer verminderten Funktion des CFTR-Proteins, also des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kodierten Chlorid-Anionen-Kanals, ohne die Menge der CFTR-Proteine an den Zelloberflächen zu reduzieren (2).</p> <p>Sowohl Ivacaftor als auch Lumacaftor sind kleine, synthetisch hergestellte Moleküle, die die Gendefekte selbst nicht korrigieren, sondern die Funktion der Proteinprodukte der mutierten Gene verbessern. Ivacaftor ist ein Verstärker des CFTR-Proteins, d. h. des Chlorid-Anionen-Kanals auf der Oberfläche der Epithelzellen. Es erhöht den Chloridtransport, indem es Öffnungszeiten des Kanals verlängert, somit wird das Gating verbessert und die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Chloridionen durch den Kanal fließen („CFTR-potentiator“). Lumacaftor steigert dagegen speziell die Stabilität des veränderten CFTR-Proteins, das bei Vorliegen einer F508del-Mutation synthetisiert wird, sodass das Protein vermehrt zur Zelloberfläche transportiert werden kann. Dadurch steigert es im Effekt die Konzentration des Chlorid-Anionen-Kanals in der Zellmembran („CFTR-corrector“) (3).</p> <p>Die Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor wurde 2016 vom G-BA für Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zunächst einer Nutzenbewertung als Orphan Drug unterzogen. Mit Einreichung des Dossiers gab der pharmazeutische Unternehmer (pU) den Orphan-Drug-Status jedoch zurück (4), sodass der G-BA selbst im Nachtrag noch eine Dossierbewertung vornahm: Dabei erkannte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung soll die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor in der Indikation CF bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (5), bewertet werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier-be- wertung, S. 4, 10	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="331 592 1223 810"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 592 674 635">Indikation</th> <th data-bbox="674 592 1223 635">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 635 674 810">Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind</td> <td data-bbox="674 635 1223 810">bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 815 1223 882">a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</p> <p data-bbox="331 903 1223 1337">Für die vorliegende Nutzenbewertung hat der G-BA wie 2015/16 eine „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BSC) als ZVT festgelegt, die inhaltlich weitgehend der BSC aus dem vorherigen Verfahren entspricht (BSC 2016: „Dazu zählen insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika/hyperosmolare NaCl-Lösung, Mannitol, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL) und die Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen“). Allerdings ist die ZVT vom G-BA wenig konkret dargestellt, was nicht nur die Physiotherapie (wie das IQWiG korrekt erwähnt) betrifft, sondern auch die Inhalationstherapien (hypertone Kochsalzlösung, Dornase alfa), die Supplementation fettlöslicher Vitamine, die Behandlung mit inhalativen Bronchodilatoren und/oder Steroiden bei bronchialer Obstruktion oder</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 [i. S. der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
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 [i. S. der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hyperreagibilität, die psychosoziale Versorgung und die antimikrobiellen Therapien, die ggf. bei Indikation zur Suppressions- und/oder Exazerbationstherapie laut den Standardempfehlungen der European Cystic Fibrosis Society eingesetzt werden sollen (6).	
IQWiG Dossier-be- wertung, S. 5, 11	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>In die vorliegende Nutzenbewertung wurde die multinationale, multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III VX12-809-109 eingeschlossen (7).</p> <p>Die Studie VX12-809-109 war beschränkt auf Kinder im Alter zwischen 6 bis 11 Jahren bei Studienbeginn, stratifiziert nach Körpergewicht (< / ≥ 25 kg) und dem Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) (> / < 90 %). Nach einer vierwöchigen Screeningphase wurden die Patienten über 24 Wochen mit Lumacaftor/lvacaftor 2 x 200/250 mg/Tag behandelt; es erfolgte eine Nachbeobachtung über maximal vier Wochen, bzw. maximal 24 Wochen für pulmonale Exazerbationen.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war der Lung Clearance Index (LCI_{2,5}) als Maß für Belüftungsstörungen der Lungen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte waren u. a. Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Symptomatik, unerwünschte Ereignisse (UE), absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration, FEV₁%, BMI z-Score.</p> <p>Es wurden 206 Kinder mit einem mittleren Alter von 9 Jahren eingeschlossen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="161 408 297 544">IQWiG Dossier-be- wertung, S. 6, 15–19, 23, 42</p> <p data-bbox="161 927 297 1062">IQWiG Dossier-be- wertung, S. 16, Tab. 9</p>	<p data-bbox="327 408 1227 440"><u>Kritik an der eingeschlossenen Studie und der Dossierbewertung</u></p> <p data-bbox="327 459 1227 762">Als wesentliches Therapieprinzip bei CF ist die Verflüssigung und Lösung des zähen Schleims anzusehen. Dies erfolgt medikamentös mit Dornase alpha und hypertoner Kochsalzlösung, aber auch mit speziellen Inhalationstechniken und CF-spezifischer Physiotherapie (z. B. autogener Drainage). Dieser Aspekt ist in der klinischen Studie nicht ausreichend berücksichtigt. Die Dauer der Studie von nur 24 Wochen ist bei relativ symptomarmen Kindern unter guter und optimierter CF-Therapie relativ kurz und möglicherweise dadurch nicht aussagekräftig.</p> <p data-bbox="327 782 1227 813">Weiterhin fehlen in der Studie Angaben zur Ernährungsintervention.</p> <p data-bbox="327 833 1227 1295">Das IQWiG geht in der Dossierbewertung ausführlich der Frage nach, ob bzw. wie gut die BSC als Basisbehandlung in beiden Gruppen umgesetzt wurde. Bei Cotrimoxazol, Azithromycin, Tobramycin, Amoxicillin/Clavulansäure und Paracetamol sowie Ibuprofen kam es im Studienverlauf zu einer relevanten Verordnungszunahme – die allerdings in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar ausgeprägt war. Das IQWiG versucht zudem, die inhalativen Basistherapien und deren Änderungen im Studienverlauf für die Bewertung der Güte der BSC heranzuziehen. Eine verlässliche Bewertung der Güte der BSC gelingt dem IQWiG nach eigenen Angaben jedoch auf Basis der verfügbaren Informationen nicht. Es ist auffällig, dass nur 53–65 % der Patienten Inhalationen mit hypertoner Kochsalzlösung erhielten (jedoch 85–87 % mit Dornase alfa). Und obwohl 43 % bereits eine Pseudomonas-Infektion hatten, erhielten nur 19–30 % inhalative Antibiotika.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A, S. 84	<p>Einschränkend muss konstatiert werden, dass alle Studienpatienten in zertifizierten pädiatrischen Behandlungszentren für Mukoviszidose betreut wurden (8).</p> <p>Die Population junger CF-Patienten unter konsequenter symptomatischer Begleittherapie ist in der Regel durch eine minimale krankheitsbezogene Einschränkung im Alltag charakterisiert, daher ist die Aussagekraft von Symptom-Scores oder dem Endpunkt „pulmonale Exazerbationen (pEx)“ erheblich eingeschränkt. Letztere wurden nach bestmöglichem Konsens definiert und systematisch erfasst, waren aber insgesamt weniger häufige Ereignisse im Verlauf der Studie (jeweils 15–20 % beider Gruppen). Das verwundert nicht; in einer systematischen Auswertung des US-Patientenregisters von 2004 fanden sich in den Altersgruppen 5–10 Jahre insgesamt 75 % und von 11–17 Jahren 65 % ohne eine Exazerbation (9). Die mittlere jährliche Exazerbationsrate für Patienten < 18 Jahren mit einer FEV₁ von 90 % Soll (wie in der vorliegenden Phase-III-Studie) wurde in der gleichen Publikation mit ca. 0,3 angegeben (9). Vor diesem Hintergrund ist gut nachvollziehbar, dass die Studie keinen signifikanten Morbiditätsunterschied innerhalb eines halben Jahres zeigt und dass der Lungenfunktionsparameter LCI_{2,5} als Surrogatendpunkt gewählt wurde.</p> <p>Vom IQWiG wurden der primäre Studienendpunkt LCI_{2,5} und die sekundären Endpunkte FEV₁%, BMI z-Score sowie Schweißtest nicht in die Bewertung einbezogen, da sie nicht ausreichend als patientenrelevant validiert seien. Diese Einschätzung teilt die AkdÄ nicht. Der Parameter LCI_{2,5} ist im Dossier einerseits falsch definiert (er bezeichnet nicht die Anzahl der Atemzüge, sondern das Vielfache des endexpiratorischen Lungenvolumens FRC (Functional Residual Capacity) bis zum Absinken der Markerkonzentration auf ¹/₄₀ des Ausgangswertes,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 92, 266– 269</p>	<p>und die Patienten inhalieren bei der Messung nicht Stickstoff sondern reinen Sauerstoff), andererseits werden seine hohe Sensitivität für frühe Veränderungen im Rahmen der CF-Lungenerkrankung sowie die vom pU angeführten Referenzen zur Validierung bei CF-Patienten ohne weiteren Kommentar ignoriert. Darunter ist eine Übersichtsarbeit des Standardisierungskomitees der europäischen CF-Fachgesellschaft (10), welche ausführlich den Stand der Studienevidenz aufführt, bewertet und den Parameter explizit als „potentially very valuable“ bezeichnet; außerdem Studien zur signifikanten Assoziation von LCl_{2,5} mit radiologischen Lungenstrukturveränderungen, Einsekundenkapazität und prospektiver Exazerbationsrate sowie zum gleichsinnigen Einfluss anderer Therapiemodalitäten. Um bei jungen, relativ „gesunden“ CF-Patienten eine Modifikation des Krankheitsverlaufs zu messen, ist die Verwendung von LCl_{2,5} nach der derzeitigen Evidenzlage innovativ und gerechtfertigt. Die in der Studie festgestellte Differenz im LCl_{2,5}-Verlauf zwischen Verum- und Placebo-Gruppe entsprach dem Doppelten der Standardabweichung und ist somit nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevant. Einschränkend muss konstatiert werden, dass es noch keine Langzeitdaten > 1 Jahr zu LCl_{2,5} gibt und es daher bei der kurzen Studiendauer nicht möglich ist, einen Zusatznutzen aufgrund dieses Endpunktes abzuleiten.</p> <p>Auch für den etablierten Lungenfunktionsparameter FEV₁% zeigt die Studie einen mit 2,4 % mittlerer absoluter Veränderung des Normwertes zwar für die Patienten wenig spürbaren, aber statistisch signifikanten Effekt von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. Der prädiktive Wert von FEV₁% für Verlauf der CF-Lungenerkrankung und Mortalität ist allgemein akzeptiert, seine Spezifität als Biomarker für periphere Atemwegsobstruktion hoch, aber seine Sensitivität bei jungen Kindern eingeschränkt. Dennoch sollte der Therapieeffekt auf</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FEV₁% als patientenrelevanter sekundärer Endpunkt akzeptiert und in die Bewertung einbezogen werden.</p> <p>Als Parameter des Ernährungszustands ist der BMI im klinischen und wissenschaftlichen Kontext von CF anerkannt, allerdings wegen seiner Abhängigkeit von Wachstums- und Entwicklungsprozessen im Kindesalter als altersbezogener z-Score anstelle des Absolutwertes. Dieser sollte ebenfalls in der Bewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Die Veränderungen in der Schweißchloridkonzentration stellen in der Tat keine für Patienten direkt spürbare Größe dar, quantifizieren aber die pathogenetische Grundlage der Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor auf die zelluläre Ionentransportstörung bei F508del-homozygoten CF-Patienten. Insofern ist die Angabe des Parameters als „proof of concept“ für die genotypspezifischen Therapieansätze bei CF sinnvoll, aber seine Korrelation mit anderen patientenrelevanten Endpunkten nicht validiert.</p>	
<p>IQWiG Dossier-be- wertung, S. 6–8, 23– 32</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Wie oben aufgeführt, stimmt die AkdÄ den vom IQWiG eingeschlossenen Endpunkten nicht zu.</p> <p>Die Endpunkte LCI_{2,5}, FEV₁% sowie BMI z-score hätten in die Bewertung zumindest mit eingeschlossen werden sollen.</p> <p>LCI_{2,5}</p> <p>Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 (Mittelwert ± SD): Lumacaftor/Ivacaftor –1,00 ± 1,41 vs. Placebo 0,08 ± 1,41 (Hedges'g Differenz Lumacaftor/Ivacaftor – Placebo: –0,83 (95 % Konfidenzintervall [95 % CI] –1,12 bis –0,54); p < 0,001)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FEV₁%</p> <p>Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 (Mittelwert ± SD): Lumacaftor/Ivacaftor 0,50 ± 8,08 vs. Placebo -1,91 ± 6,83 (Differenz Lumacaftor/Ivacaftor – Placebo: 2,42 (95 % CI 0,42–4,43); p = 0,018)</p> <p>Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24</p> <p>Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 (Mittelwert ± SD): Lumacaftor/Ivacaftor -21,66 ± 15,17 vs. Placebo 3,17 ± 8,44 (Hedges'g Differenz Lumacaftor/Ivacaftor – Placebo: -2,01 (95 % CI -2,37 bis -1,65); p < 0,001)</p> <p>Für die Endpunkte Veränderung des BMI z-Score, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Nebenwirkungen, Symptomatik, HRQoL gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gab erwartungsgemäß keine Todesfälle.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Aussagen des IQWiG bezüglich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens basieren auf der Nichtberücksichtigung der Surrogatendpunkte. Die AkdÄ folgt dieser Einschätzung nur teilweise. Die AkdÄ stimmt zu, dass es für den LCI_{2,5} noch keine Langzeitdaten gibt. Aus diesem Grund kann der primäre Endpunkt bei solch kurzer Studiendauer nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen kann zu diesem Zeitpunkt lediglich als Indiz für einen möglichen Zusatznutzen angesehen werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der in der Auswertung gezeigte Effekt auf den Surrogatendpunkt FEV₁% rechtfertigt ebenfalls die Annahme eines möglichen Zusatznutzens. Allerdings wäre auch hier eine längere Studiendauer sinnvoll gewesen, sodass letztendlich kein Zusatznutzen durch die eingereichten Daten belegt wird. Eine Einreichung von Langzeitbeobachtungsdaten wäre notwendig, um einen potenziellen Zusatznutzen demonstrieren zu können.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, nicht belegt. Es wird empfohlen den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen und nach Einreichung von Langzeitdaten eine erneute Bewertung vorzunehmen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Müller F-M, Bend J, Huttegger I et al.: S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ - Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. Monatsschr Kinderheilkd 2015; **163**: 590-599.
2. Elborn JS: Cystic fibrosis. Lancet 2016; 388: 2519-2531.
3. European Medicines Agency (EMA): Orkambi® - Lumacaftor/Ivacaftor: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000, EMA/667775/2015. London, 24. September 2015.
4. 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: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). Berlin, 2. Juni 2016.
5. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited: Fachinformation "Orkambi® 100 mg/125 mg Filmtabletten; 200 mg/125 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2018.
6. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S et al.: European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros 2014; 13 Suppl 1: S23-42.
7. Ratjen F, Hug C, Marigowda G et al.: Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2017; 5: 557-567.
8. Ratjen F, Hug C, Marigowda G et al.: Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial (Supplementary Appendix). Lancet Respir Med 2017; 5: 557-567.
9. Goss CH, Burns JL: Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax 2007; 62: 360-367.
10. Kent L, Reix P, Innes JA et al.: Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13: 123-138.