

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)*

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

## **Modul 3 A**

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 10.12.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	77
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen .....	14
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF .....	18
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF .....	20
Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2009 bis 2012.....	24
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	25
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten ≥ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.....	26
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	27
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-9: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten .....	36
Tabelle 3-10: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der CF.....	37
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente .....	41
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-15: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente .....	43
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	45
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	46
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	48
Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Lumacaftor/Ivacaftor für die GKV .....	49
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten GKV für repräsentativ bei CF eingesetzten Medikamenten .....	50

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 63

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen.....	12
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein .....	15
Abbildung 3: Klinische Organmanifestationen von CF .....	17

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABC	<i>ATP Binding Cassette</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBAVD	kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens ( <i>congenital bilateral aplasia of vas deferens</i> )
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CF	Zystische Fibrose ( <i>Cystic Fibrosis</i> )
CFLD	<i>Cystic Fibrosis-associated Liver Disease</i>
CFRD	<i>Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DIOS	Distales Darmverschluss-Syndrom
E	Einheiten
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Einsekundenvolumen ( <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
FEV <sub>1</sub> %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IE	Internationale Einheiten
IU	<i>International Unit</i>
NaCl	Natriumchlorid
Ph. Eur.-Einheiten	Europäisches Arzneibuch Einheiten
SGB	Sozialgesetzbuch

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die Nutzenbewertung von Orkambi® in der Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen erfolgt im Vergleich zu *Best Supportive Care* (BSC). BSC ist damit die im Anwendungsgebiet A zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC war in den randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien TRAFFIC (VX12-809-103) und TRANSPORT (VX12-809-104) die Basistherapie. Die Patienten wurden in diesen Studien bei jeweiligem Weiterführen von BSC zur additiven Gabe der Kombination aus Lumacaftor und Ivacaftor (Orkambi®) oder Placebo randomisiert. Während des gesamten Studienzeitraums konnten alle Bestandteile der BSC – wenn von den Studienärzten der spezialisierten CF-Zentren als erforderlich angesehen – individuell ergänzt und optimiert werden, um alle Patienten mit diesem komplexen Krankheitsbild je nach aktueller Situation individuell angepasst zu behandeln.

Damit ist es möglich, den patientenrelevanten Zusatznutzen von Orkambi® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie direkt auf Basis dieser beiden Zulassungsstudien zu bewerten.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Der G-BA hat in einem frühen Beratungsgespräch am 29. November 2012 *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Beratungsanforderung 2012-B-050) (1).

Der G-BA hat in einem erneuten Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2014-B-134) am 25. Februar 2015 für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, BSC als von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt (2).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl*

*der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Indikation der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) wurde der Fachinformation entnommen (3). Außerdem wurden die Niederschriften der beiden G-BA-Beratungsgespräche zitiert (1, 2).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-050). 2012.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
3. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die zystische Fibrose (engl. *cystic fibrosis*, CF) ist eine seltene autosomal-rezessive progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind (1). In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf ungefähr 8.000 geschätzt (2). Dabei ist in Europa ungefähr die Hälfte aller CF-Patienten homozygot für die F508del-Mutation, während die Prävalenz und Mutationsverteilung von CF nach geografischem Standort und ethnischer Herkunft variiert (3). Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung steht für CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen keine kurative Therapie zur Verfügung.

#### Pathophysiologie der CF

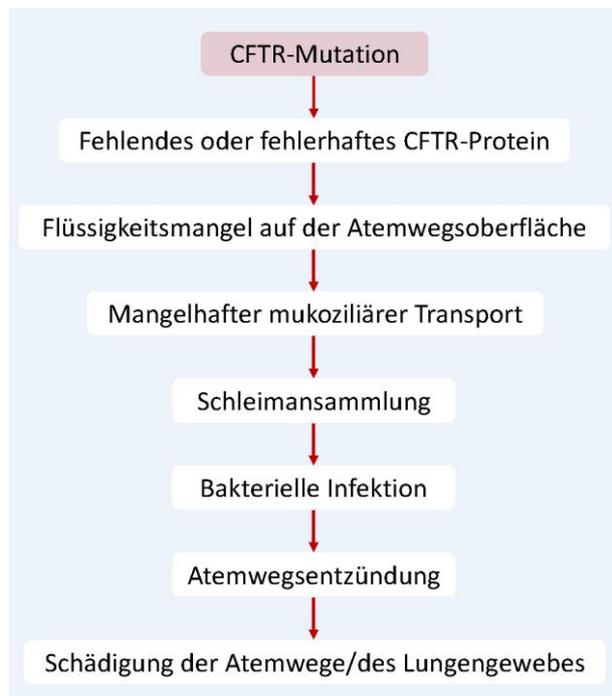
Die CF wird durch Defekte im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) Protein verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen. Das CFTR-Gen codiert ein Protein aus 1.480 Aminosäuren und stellt einen durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) regulierten Chlorid-Kanal aus der Klasse der ABC-Transporter dar (4). Das CFTR-Protein ist für den Ionenaustausch in der Zellmembran mitverantwortlich. Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt (5, 6). Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (7, 8). Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu einem unzureichenden Transport von Chloridionen und es kommt zu pathologischen Veränderungen und Funktionsverlust exokriner Drüsen und von Organen wie Atemwege, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane (8, 9).

Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über den CFTR-Kanal aus den Epithelzellen sezerniert. Im Extrazellulärraum entsteht aus Chlorid- und Natriumionen Salz, welches mit Wasser außerhalb der Zelle einen dünnen, salzigen Flüssigkeitsfilm bildet. Bei CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle sezerniert werden. Dadurch wird außerhalb der Zelle weniger Salz gebildet und durch den entstehenden osmotischen Druck dem Extrazellulärraum Wasser entzogen. Der Flüssigkeitsfilm außerhalb der Zelle wird dadurch trockener, verfestigt sich und wird zu zähem Schleim (8).

In der **Lunge** bewirkt der zähflüssige Schleim eine Obstruktion der Atemwege und er kann vom Flimmerepithel der Trachea und der Bronchien nicht mehr effizient aus der Lunge abtransportiert werden. Außerdem ist der zähflüssige Schleim ein guter Nährboden für verschiedene Krankheitserreger. In den Bronchien führt er zu chronischem Husten, Bronchiektasen, häufig wiederkehrenden Lungeninfekten und schweren Lungenentzündungen. Durch die häufigen und langwierigen Lungeninfekte kommt es zu einer Vernarbung der Gewebe des Respirationstraktes und der Lunge und letztendlich zu einer Lungeninsuffizienz mit chronischem Sauerstoffmangel und Atemnot (8).

In Abbildung 1 ist schematisch die Kaskade der ablaufenden Prozesse zur Veranschaulichung der Pathophysiologie der CF in den Atemwegen dargestellt.

Abbildung 1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen



Quelle: (8)

Im **Pankreas** bewirkt der zähflüssige Schleim eine Verstopfung der Drüsen-Ausführungsgänge, es kommt zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Dadurch können die für die Verdauung notwendigen Enzyme nicht oder in nur geringen Mengen bereitgestellt werden. Fehlen diese im Darm, werden Nahrungsbestandteile, wie zum Beispiel Fette, nicht mehr richtig aufgenommen. Die Folge sind Nährstoffmangel sowie Durchfall. Auf Dauer können sich Untergewicht und bei Kindern Wachstums- und Gedeihstörungen entwickeln. Durch die Veränderungen im Pankreas werden auch die endokrinen Drüsen geschädigt, so dass daraus zusätzlich ein Diabetes mellitus entstehen kann (8). Insgesamt sind 92% bis 97% aller CF-

Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation von einer Pankreasinsuffizienz betroffen (10, 11).

Im **Magen-Darm-Trakt** kommt es durch die Pankreasinsuffizienz zu Verdauungsstörungen. Durch Störungen der Wasser- und Salz-Regulation und den fehlenden epithelialen Schleim in Dünn- und Dickdarm kommt es neben der Verdickung des Darminhaltes zur Verlängerung der Passagezeit und zur Störung der Darmmotorik und dies kann letztendlich zum distalen intestinalen Obstruktionssyndrom (DIOS) führen (8). Schon Kinder mit CF im Alter von 2 Jahren sind von Veränderungen der Darmflora und Entzündungen des Darmes betroffen (12), bereits bei Neugeborenen kommt es häufig zum Mekoniumileus (13, 14).

In der **Galle** sind durch den Defekt im CFTR-Protein die Fließfähigkeit und der Elektrolyt-Gehalt der Gallenflüssigkeit verändert, so dass es zur Obstruktion und Verstopfung der Gallengänge und zu einer Gallenstauung kommt und sich im weiteren Verlauf einer CF eine Zirrhose der Leber entwickeln kann (15). Das betrifft ungefähr 5-7% aller CF-Patienten (16).

Des Weiteren sind bei einer Mutation im CFTR-Gen die **Fortpflanzungsorgane** von Frauen und Männern betroffen. Bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen, da der Spermientransport im weiblichen Genitaltrakt durch den zähen Schleim nur unzureichend erfolgt (17). Männer mit CF sind im Gegensatz zu Frauen wesentlich häufiger von Infertilität betroffen. 97% aller männlichen CF-Patienten fehlt von Geburt an beidseitig der Samenleiter (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD)) (18). Dadurch bedingt tritt bei Männern mit Mutationen im CFTR-Gen häufiger eine Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) auf (19).

CF assoziierte Symptome treten während des gesamten Lebens auf und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen den einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Die unterschiedlichen Verlaufsformen, der Schweregrad und die daraus resultierende Mortalität von CF können teilweise durch die verschiedenen CFTR-Mutationen erklärt werden (11, 20). Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken (21).

### Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute nahezu 2.000 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (22, 23), die in 6 verschiedenen Mutationsklassen, auf Basis ihrer Wirkung auf das CFTR-Protein, zusammengefasst werden (21, 23). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports an Chlorid-Ionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt die Nonsense-Mutationen dar, wodurch kein vollständiges CFTR-Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende Kanalprotein während der Faltung nicht korrekt verarbeitet und schließlich abgebaut (erreicht das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch, so ist es nur eingeschränkt funktionsfähig). Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Aktivierbarkeit des CFTR-Proteins gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Splicing-Fehler werden als Klasse V und Mutationen am C-Terminus des CFTR-Proteins als

Klasse VI-Mutation klassifiziert. In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

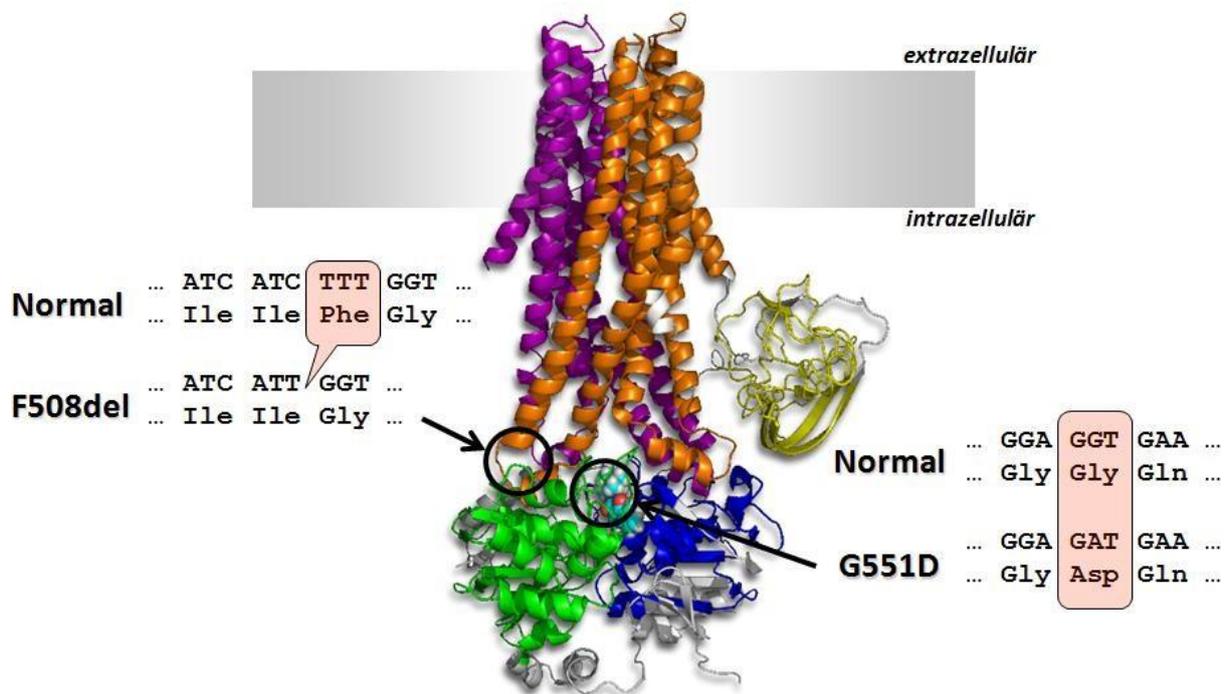
Art des Mangels	Mutations-Klasse (Mutations-beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	<b>I</b> (R553X, G542X, 1717-1G A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, ein Chloridtransport findet nicht statt
	<b>II</b> (F508del, N1303K, I507del)	CFTR-Protein wird nicht korrekt verarbeitet und transportiert	wenig oder kein CFTR-Protein gelangt an die Zelloberfläche, der Chloridtransport ist gestört
	<b>V</b> (3849+10kB C T)	verringerte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	eine deutlich reduzierte Menge an intaktem CFTR-Protein befindet sich an der Zelloberfläche, ein geringer Chloridtransport findet statt
	<b>VI</b> (4326delTC, 4279insA)	verringerte Stabilität des CFTR-Proteins	das gebildete CFTR-Protein ist instabil und wird an der Zelloberfläche zu schnell abgebaut
Veränderung der Funktion der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	<b>III</b> (G551D, G551S)	gestörte Regulation und Aktivierung des CFTR-Ionenkanals	die Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, das Chlorid kann nicht korrekt transportiert werden
	<b>IV</b> (R347H, R117H, R334W)	gestörte Ionenleitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	der Chloridtransport ist beeinträchtigt

Quellen: (23, 24)

Bei der F508del-Mutation fehlt aufgrund einer Deletion von 3 Nukleotiden im CFTR-Gen auf dem Chromosom 7 die Aminosäure Phenylalanin an Position 508 im CFTR-Protein (F508del

entspricht F=Phenylalanin im Einbuchstabencode; 508=Stelle im Protein; del=Deletion). Durch das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin wird in der Proteinbiosynthese ein fehlerhaftes Protein gebildet (siehe Abbildung 2). Dieses Protein wird bei der Faltung im Endoplasmatischen Retikulum nicht weiter verarbeitet, sondern an Ubiquitin gebunden und anschließend durch Proteasen abgebaut. Entsprechend kann die F508del-Mutation in die Klasse II der CFTR-Mutationen eingeordnet werden.

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein



Quelle: (25)

Wenn das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch erreicht, ist es eingeschränkt funktionsfähig. Das mutierte Protein ist instabil und weist gleichzeitig einen Gating-Defekt auf. Dies führt zusätzlich zu einer verringerten Offenwahrscheinlichkeit der nur in deutlich reduzierter Häufigkeit anzutreffenden Chloridkanäle (23). Letztendlich wird das CFTR-Protein in zu geringer Menge, mit Instabilität und reduzierter Offenwahrscheinlichkeit auf der Zelloberfläche exprimiert, so dass der Chloridtransport nur unzureichend stattfindet.

In der Folge kommt es zu Obstruktionen der Drüsengänge mit Zerstörung und Funktionsausfall der Organe bzw. zu chronischen, rezidivierenden und auch infektiösen Entzündungen, die ihrerseits zur Mangelfunktion und zum Funktionsausfall der entsprechenden Organe führen können (8).

### Klinisches Bild der zystischen Fibrose, insbesondere bei homozygoter F508del-Mutation

Die Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp. Hat der CF-Patient verschiedene Mutationen der CFTR-Gene beider Chromosomen, so kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. CF-Patienten mit wenig beeinträchtigenden Mutationen haben entsprechend weniger ausgeprägte Symptome, bei anderen Mutationen können schwerwiegende Symptome auftreten, welche letztendlich zum frühzeitigen Tod führen können (26).

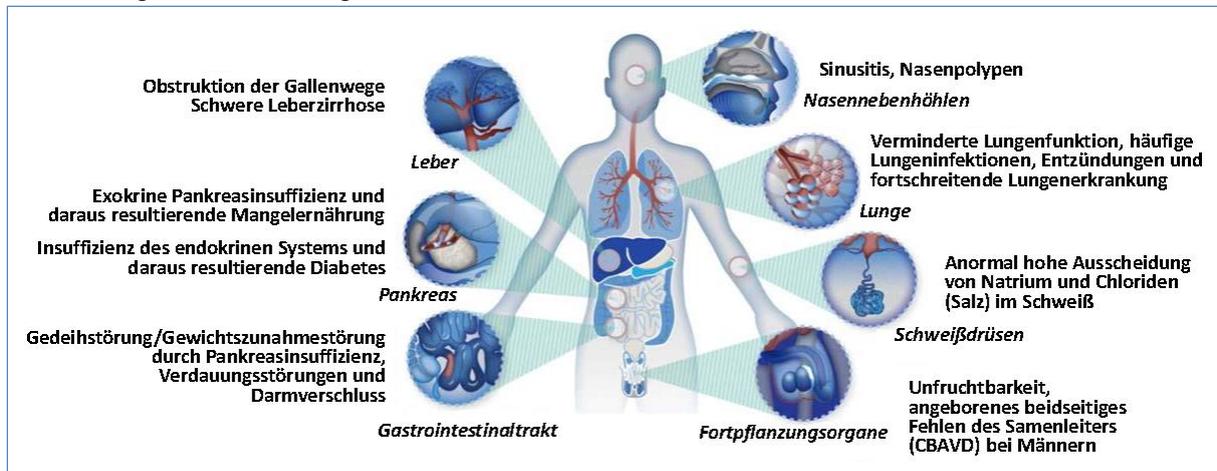
Insgesamt ist es mehrfach gezeigt worden und anerkannt, dass Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, besonders schwer betroffen sind (11, 27-29). CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen zeigen insgesamt eine schlechte körperliche Entwicklung, rezidivierende Atemwegsinfektionen, schlechte Lungenfunktionswerte und eine frühe Pankreasinsuffizienz (11, 30). So ist eine homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen mit einer noch geringeren medianen Überlebenszeit verbunden, verglichen mit dem Durchschnitt aller CF-Patienten ohne homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen (31). Da die F508del-Mutation zahlenmäßig bei weitem die Mehrheit aller einzelnen CF-Mutationen mit Krankheitswert ausmacht (in Deutschland sind ca. 47 % der CF-Patienten F508del homozygot (2)), sind die Implikationen auch für das Gesundheitswesen besonders relevant.

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Bereits intrauterin kann die pankreatogene Maldigestion zu einem Mekoniumileus führen, welcher bei etwa 15 % der Neugeborenen mit CF auftritt und häufig mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist (8, 14). Das Krankheitsbild von CF wird schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge und eine Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) dominiert (32, 33). Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen dabei wesentlich die Lebensqualität und -erwartung von CF-Patienten (34). Ungefähr 90 % aller CF-Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf, pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache. Bei vielen CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei die Häufigkeit mit dem Alter zunimmt. Bei den über 12-jährigen Patienten liegt die Besiedlungsrate bereits bei reichlich 30 % und steigt dann mit dem Alter bis auf ca. 65 % an; im Durchschnitt liegt die Infektionshäufigkeit mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Erwachsenen CF-Patienten bei ca. 60 % (2). Bei über 60 % der CF-Patienten liegt eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor, ungefähr 15 % aller CF-Patienten weisen hepatobiliäre Komplikationen, wie z. B. Gallensteine auf (30). Die besonders schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind mit >90 % nahezu allesamt pankreasinsuffizient (11).

Die typischen klinischen Organmanifestationen und Symptome von CF sind in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Klinische Organmanifestationen von CF

Quelle: Eigene Darstellung nach (5)



Die **Erkrankung der Lunge** ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Pathophysiologische Veränderungen der Atemwege zeigen sich schon zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und setzen sich im Verlauf der Kindheit fort. Im Schulalter kommt es bei der Mehrzahl von CF-Patienten bereits zu Bronchiektasen und dies wird häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung (*Air trapping*) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion). Trotz dieser strukturellen Veränderungen ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig (32). Bei Kindern mit CF kommt es nach Erstbesiedelung mit Bakterien allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentzündungen führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet (8). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation.

Für die Einschätzung des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung sowie die Beurteilung des Verlaufs der CF ist die  $FEV_1\%$  des Normwertes (engl. *forced expiratory volume in 1 second*,  $FEV_1$ ) anerkannt, ebenso wird sie als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität genutzt. Der G-BA hat die  $FEV_1$  in Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen bereits als wichtigen Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft (35, 36). Die  $FEV_1$  ist ein bedeutsamer Prädiktor für das Patientenüberleben (29), was anhand verschiedener Modelle bestätigt wurde (13, 37-40). Die *European Medicines Agency* (EMA) empfiehlt zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF die  $FEV_1\%$  als primären Endpunkt, weil  $FEV_1$  den stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität darstellt (41). In der Pneumologie ist dieser Parameter als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs etabliert (Evidenzgrad A) und wurde in die Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (42).

Pulmonale Exazerbationen nehmen mit der Progression der Lungenerkrankung zu, bzw. fördern diese (39, 43-45). Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (46) und einer frühen Mortalität assoziiert (43, 47). Dabei sind die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (48). Anhand des FEV<sub>1</sub>% lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patienten solche Exazerbationen das 5-Jahres-Überleben zusätzlich verkürzen (39). Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das 1-Jahres-Überleben erheblich verkürzen (43). Es wurde auch gezeigt, dass trotz gewisser Fortschritte in den derzeitigen Therapieoptionen – die unter *Best Supportive Care* zusammengefasst werden – über den Zeitraum 2003 bis 2013 die Rate pulmonaler Exazerbationen praktisch unverändert geblieben ist. Dabei werden allein für schwere pulmonale Exazerbationen (die eine Gabe von i.v.-Antibiotika erforderlich machen) konstante Jahreswerte von ca. 45% aller CF-Patienten über 18 Jahre und ca. 28 % aller CF-Patienten bis 18 Jahre berichtet (49). Diese Daten stammen aus dem CF-Register der USA, besitzen aber sicherlich weltweit Gültigkeit. Das verdeutlicht den dringenden Bedarf zu therapeutischen Fortschritten speziell hinsichtlich der Verringerung pulmonaler Exazerbationen.

Die CF geht oft mit einem schlechteren **körperlichen Wachstum** und einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher: Möglicherweise führt die Lungenerkrankung zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, in der Regel zusammen mit einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas und einer daraus resultierenden Malabsorption (50). 18 % der Kinder mit CF sind leichter als die von den US *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) festgelegte fünfte Perzentile des Körpergewichts, und 16 % der Kinder sind kleiner als die von den CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße (51). Eine **Gedeihstörung** mit erniedrigtem BMI als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar (52). Der G-BA hat den BMI in früheren Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen bereits als wichtigen Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft (35, 36).

Auch die weiteren **extrapulmonalen Manifestationen** der Erkrankung resultieren aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chloridionen durch das CFTR-Protein. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas sowie unphysiologische Hydratisierungsvorgänge im Gastrointestinaltrakt (53, 54), CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD) (55) und CF-assoziiertes Diabetes (CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (18, 55). Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF

<b>Klinisches Bild</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>Beginn</b>
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20 % (14, 56) Distales Darmverschluss-Syndrom (DIOS): 15 % (56)	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97 % (18)	Säuglingsalter
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85 % (57); bei F508del homozygoten Patienten > 90 % (10, 11)	Säuglingsalter, Kindheit
Lebererkrankung	27-35 % (58, 59)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5 %, Osteopenie: 38 % (60)	Jugend/Erwachsenenalter
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50 % im Alter von 30 Jahren (39)	Jugend
Bösartige Tumoren	Bösartige Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Dickdarm, Dünndarm, Pankreas, Leber/Galle, Ösophagus); Odds-Ratio von 6,5 für das Auftreten dieser Tumore im Vergleich zu Personen ohne CF (8)	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr

### Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Zulassung ist die Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (61). Innerhalb dieses Anwendungsgebietes A bestehen keine Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Damit ist die Zielpopulation die Population entsprechend der Indikation für Orkambi®.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die CF-Symptome sind individuell sehr verschieden und unterscheiden sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Patienten mit homozygoter

F508del-Mutation sind sehr schwer betroffen (11, 27-29). Diese leiden an einer multiplen, schweren und progredienten Organdysfunktion, die hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert (5, 62). Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten.

### Derzeitige Therapieoptionen

Das Ziel der derzeit verfügbaren Therapieoptionen bei CF-Patienten ist, die mit CF assoziierten Symptome zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten aufgrund einer Pankreasinsuffizienz (63-65).

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien gemäß der *Best Practice* Leitlinien der *European Cystic Fibrosis Society* (65). Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe (66-69). Es besteht zwar eine zunehmende Zahl an Therapieoptionen für die mit CF assoziierte Lungenerkrankung, welche die Symptome der Patienten verbessern – diese gehen aber gleichzeitig mit einer hohen körperlichen und psychischen Belastung einher (70, 71). Eine vergleichsweise geringe Zahl an empfohlenen medikamentösen Therapieoptionen verfügt über eine spezifische Zulassung bei CF, und keine davon wirkt auf den molekularen Defekt des CFTR-Proteins, der der Pathophysiologie der CF zugrunde liegt.

Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
<b>Mit Indikation bei zystischer Fibrose</b>		
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert (65, 68)	Tobramycin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert (72)	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme (65)	Pankreatin, Pankreaslipase	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
<b>Ohne Indikation bei zystischer Fibrose</b>		

Bronchodilatoren (68, 73)	Salbutamolsulfat	$\beta_2$ -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert (74)	3-7 %-iges NaCl	Inhalierendes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika (75)	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika (76)	Azithromycin	Antibiotika / Entzündungshemmer
Corticosteroide, inhaliert	Beclomethason, Fluticason	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)
Sekretolytika	Ambroxol, Bromhexin, Acetylcystein	Schleimlösung

Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression hinauszögern (77).

Konsequenterweise bestehen bei der Firma Vertex detaillierte Pläne für eine Entwicklung von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) im Indikationsgebiet auch für Kinder unter 12 Jahren sowie in der weiteren Folge für Kleinkinder bis hin zu Neugeborenen. Bereits in der Umsetzung begriffen ist eine Studie an Kindern zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und die diese Kinder u.a. auch an Zentren in Deutschland einschließt.

Trotz der verfügbaren Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen für CF, welche die Symptome der CF-Patienten behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher (70, 71). So zeigen sich negative Auswirkungen sowohl im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patienten, nachgewiesen anhand der standardisierten und validierten *Short-Form* (SF)-Gesundheitsfragebögen SF-36 und SF-50 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*health related quality of life*) (78, 79). Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) (80), einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche die Lebensqualität von CF-Patienten reduzierende Faktoren (81). Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (82). Infolgedessen treten Depressionen bei CF-Patienten (82) und deren Pflegepersonen (83) konsistent häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung.

Derzeit beträgt das Alter im Todesfall bei CF-Patienten im Median nur 27,5-35,1 Jahre (2, 49, 84, 85). In Deutschland betrug im Jahr 2012 das mediane Sterbealter der CF-Patienten 31,1 Jahre gemäß den aktuellen Angaben des Mukoviszidose Registers (2). Heute geborene Kinder mit CF haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 40,0-50,9 Jahren (2, 49, 84, 85). Da diese Daten alle CF-Patienten einschließen, dürfte die Lebenserwartung konkret für die schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation eher noch geringer sein.

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der CF-Patienten, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen. Versuche, den zugrunde liegenden Defekt mittels Gentherapie zu korrigieren, sind bisher fehlgeschlagen (86).

#### Lumacaftor/Ivacaftor adressiert den therapeutischen Bedarf

Die Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor ist die erste ursächliche Therapie für CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Durch die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor werden sowohl die Dichte wie auch die Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast, und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert. Somit adressiert Lumacaftor/Ivacaftor den therapeutischen Bedarf.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Eine detaillierte Übersicht zur Prävalenz und Inzidenz der CF in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen (2). Diese Quelle wurde in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor – Anwendungsgebiet B – als valide Quelle vom G-BA anerkannt und einbezogen (36). Ebenso wurde der analoge Bericht aus dem Jahre 2011 für die Nutzenbewertung von Ivacaftor - Anwendungsgebiet A - vom G-BA als valide Quelle anerkannt (35).

Im Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 werden unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (7.011 Patienten) 3.293 Patienten aufgeführt, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (2).

Da diese Zahl keine Aussage darüber zulässt, wie viele Patienten mit dieser Ausprägung mindestens 12 Jahre alt sind, wurde im September 2014 im Auftrag von Vertex eine spezielle Auswertung durch das Mukoviszidose Institut auf Basis der identischen Berichtsdaten des Jahres 2012 (Stand der Daten: 22.8.2013) vorgenommen (87). Bei insgesamt 6.007 Patienten wurde eine F508del-Mutation festgestellt, von denen 3.354 Patienten homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen getestet wurden (87). Davon waren 2.608 Patienten 12 Jahre alt oder älter (87). Es ist mittlerweile darüber hinaus bekannt, dass zu diesem Datenbankstand 6.532 zum Stichtag noch lebende und generell genotypisierte Patienten in der Register-Datenbank enthalten waren (88).

Generell sind keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz bezüglich des Geschlechts bekannt. Auch die Prävalenz zeigt diesbezüglich keine relevanten Unterschiede, da die hohe Sterblichkeit nicht relevant unterschiedlich zwischen den Geschlechtern ist. Wegen der niedrigen Lebenserwartung von Patienten mit CF, speziell bei Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist die Prävalenz bei älteren Patienten deutlich abfallend. Da jedoch alle Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind – soweit sie keine Kontraindikationen haben – mit der Kombinationstherapie aus Lumacaftor/Ivacaftor erfolgversprechend behandelt werden können (zusätzlich zu BSC), ist in jedem Falle die Gesamtzahl der lebenden Patienten zu berücksichtigen. Da darüber hinaus Patienten umso mehr von der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor profitieren werden, je früher im Leben diese einsetzt (hier ab 12 Jahren zugelassen), spielt dieser Abfall der Prävalenz zu höherem Alter hin für die Ermittlung der maximalen Gesamtzahl der Patienten ebenfalls keine Rolle.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen, sodass sich nach Zusammenschau der Angaben aus dem Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 für die Jahre 2009 bis 2012 (siehe Tabelle 3-4) die Prävalenz in den nächsten Jahren insgesamt als weitgehend stabil erweisen dürfte (2).

Es ist bei den Angaben in Tabelle 3-4 auch zu berücksichtigen, dass in den dargestellten Jahren auch noch Effekte einer „Nachregistrierung“ von älteren Patienten hineinspielen. Die genaue Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im zeitlichen Verlauf ist nicht bekannt; zur Ableitung der aktuellsten Angabe wird weiter unten eine einmalige Interims-Auswertung der

Mukoviszidose-Registerdatenbank herangezogen (87). Es wird daher davon ausgegangen, dass die im folgenden Kapitel abgeleitete Patientenzahl in der Zielpopulation auch für die kommenden 5 Jahre im Wesentlichen konstant bleibt.

Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2009 bis 2012

<b>Patienten zum Stichtag<sup>1</sup> im deutschen Mukoviszidose-Register</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	7978	8362	8661	9058
Anzahl zum Stichtag <sup>1</sup> bereits verstorbener CF-Patienten	771	807	943	1016
Anzahl zum Stichtag <sup>1</sup> bekannter lebender CF-Patienten (Anzahl prävalenter CF-Patienten)	7207	7555	7718	8042

<sup>1</sup> jeweils zum 31.12. des in der Spalte angegebenen Jahres

Quelle: (2)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Orkambi® - Anwendungsgebiet A Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> - Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	2.973	2.578

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Wie bereits ausgeführt, wurden unter den 7.011 genotypisch getesteten Patienten der Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 3.293 Patienten identifiziert, die homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind (2). Da diese Zahl keine Aussage darüber zulässt, wie viele Patienten mit dieser Ausprägung mindestens 12 Jahre alt sind, wurde im September 2014 im Auftrag von Vertex eine spezielle Auswertung durch das Mukoviszidose Institut auf Basis der identischen Berichtsdaten des Jahres 2012 (Stand der Daten: 22.8.2013) vorgenommen (87). Diese Analyse ergab nach nochmaliger Überprüfung einzelner Datensätze, dass insgesamt 3.354 Patienten homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen getestet wurden (87). Davon waren 2.608 Patienten 12 Jahre alt oder älter (87). Es ist mittlerweile darüber hinaus bekannt, dass zu diesem Datenbankstand 6.532 zum Stichtag noch lebende und generell genotypisierte Patienten in der Register-Datenbank enthalten waren (88).

Damit beträgt der prozentuale Anteil der CF-Patienten in der Zielpopulation an allen getesteten CF-Patienten 39,93 %. Eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor wird bei Patienten mit erfolgter Organtransplantation ausdrücklich nicht empfohlen (61). Deshalb muss man die Anzahl der lebenden Patienten im Register, die bereits eine Organtransplantation durchgemacht haben (n= 463) abziehen, die entsprechend der Verteilung im Register als homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation erwartet werden. Der Anteil beträgt 51,35 % oder absolut 238 Patienten, die abzuziehen sind. Extrapoliert man nun noch die erwartete Patientenzahl der Zielpopulation unter Anwendung der Prävalenz (39,93 %) auf die Anzahl der zum Stichtag lebenden jedoch nicht genotypisierten Patienten (n = 1.510), so ergibt sich eine zusätzliche Anzahl von 603 Patienten bzw. in der Gesamtsumme eine Maximalzahl von möglichen Patienten in der Zielpopulation in Deutschland von 2.973 Patienten.

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation und 12 Jahre oder älter sind, die gesetzlich krankenversichert sind, wird die Annahme getroffen, dass der Anteil der Personen an der Gesamtbevölkerung, die 12 Jahre oder älter sind, dem analogen Alters-Anteil an Personen, die gesetzlich krankenversichert sind, entspricht. Dies ist erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Altersbereichs detaillierte Altersverteilung der Patienten im Bereich der GKV nicht zugänglich ist.

Unter Anwendung des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung Deutschlands 2012 (86,69 %, siehe (89, 90)) ergibt sich eine (aufgerundete) Anzahl von 2.578 GKV-Patienten in der Zielpopulation für Deutschland. Der Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten  $\geq$  12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl der Patienten $\geq$ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (87)	<b>2.608</b>
2	Prävalenz der Patienten, die $\geq$ 12 Jahre und homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (bezogen auf alle getesteten Patienten) [2.608 / 6.532] (87)	<b>39,93 %</b>
3	Abzüglich der anteiligen Anzahl der lebenden Patienten mit Organtransplantation, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 571 Organtransplantierte minus 108 nach Tx bereits Verstorbene = 463</li> <li>• Anteil der F508del homozygoten Patienten unter allen lebenden und genotypisierten Patienten: 3.354 / 6.532 = 0.5135</li> <li>• Anteil: 463 * 0.5135</li> </ul>	<b>- 238<sup>§</sup></b>
4	Geschätzte Anzahl der Patienten $\geq$ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, unter allen nicht genotypisierten, zum Stichtag lebenden Patienten des Registers [8.042 - 6.532 = 1.510 * 0,3993] (87, 88)	<b>603<sup>#</sup></b>
6	Maximale Anzahl der aus dem Register ableitbaren Anzahl der Patienten $\geq$ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und keine Kontraindikation aufweisen (Summe aus den Ergebnissen der Rechenschritte 1, 3 und 4) Annahme: Transplantationen fanden ausschließlich bei Patienten $\geq$ 12 Jahre statt	<b>2.973</b>
7	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger (89)) an der Gesamtbevölkerung <sup>&amp;</sup> (90)	<b>86,69 %</b>
8	Anzahl GKV-versicherter Patienten $\geq$ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (bei 86,69 % GKV-Versicherten $\geq$ 12 Jahre: 2.973 * 0.8669) <sup>&amp;</sup>	<b>2.578<sup>#</sup></b>

<sup>§</sup> gerundet

<sup>#</sup> jeweils strikt auf die nächstgrößere ganze Patientenzahl aufgerundet

& Unter der notwendigen Annahme, dass der Anteil der Personen  $\geq 12$  Jahre an der Gesamtbevölkerung (90) identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten  $\geq 12$  Jahre an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (89).

Da die Angaben in Tabelle 3-6 jeweils exakt bekannte CF-Patientenzahlen aus dem deutschen Mukoviszidose-Register bzw. konservative Abschätzungen im Sinne eines größtmöglichen Wertes aus den verfügbaren Angaben des Registers sind, werden in der Tabelle keine zusätzlichen Unsicherheitsbereiche angegeben. Dies wurde dadurch erreicht, dass jeweils die größtmögliche Anzahl einbezogen wird. Zusätzlich wird der Ansatz dadurch konservativ (im Sinne der größten Patientenzahl) dass wenn es um Patientenzahlen im Bereich der GKV geht, immer konservativ auf volle Patientenzahlen aufgerundet wurde, auch wenn laut mathematischen Rundungsregeln eine Abrundung möglich gewesen wäre. Bei den abziehenden Patienten mit vorhergehender Organtransplantation wurde lediglich die mathematische Rundungsregel angewandt, um damit weiterhin zum konservativen Herangehen beizutragen.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Orkambi® - Anwendungsgebiet A	Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Beträchtlich	2.578

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, von einer Behandlung mit Orkambi® profitieren werden (siehe Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3 und 3.2.4). Daher wird von 2.578 Patienten im Bereich der GKV ausgegangen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Quellen für die Beschreibung der Erkrankung wurden mittels unsystematischer Handrecherche zu CF ermittelt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Bei unsicherer Datenlage wurden, soweit verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die Standardtherapie in Form der BSC ermittelt.

Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren auf aktuellen Daten des Mukoviszidose Registers des Mukoviszidose e.V. bzw. den weiteren in diesem Abschnitt zitierten öffentlich zugänglichen Quellen. Die Zielpopulation entspricht der Population der CF-Patienten in Deutschland entsprechend der zugelassenen Indikation (Anwendungsgebiet A).

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merk, D, Schubert-Zsilavec, M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8(6):691-708.
2. Sens, B, Stern, M. *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012.* 2013.
3. De Boeck, K, Zolin, A, Cuppens, H, Olesen, HV, Viviani, L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):403-9.
4. Riordan, JR, Rommens, JM, Kerem, B, Alon, N, Rozmahel, R, Grzelczak, Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245(4922):1066-73.
5. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
6. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem.* 2008(3):91-120.
7. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
8. Ratjen, F, Tullis, E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition).* Philadelphia: Mosby; p. 593-604. 2008.
9. Sheppard, DN, Rich, DP, Ostedgaard, LS, Gregory, RJ, Smith, AE, Welsh, MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl<sup>-</sup> channels with altered pore properties. *Nature.* 1993;362(6416):160-4.
10. Comer, DM, Ennis, M, McDowell, C, Beattie, D, Rendall, J, Hall, V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Qjm.* 2009;102(11):793-8.
11. 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(9370):1671-6.
12. Bruzzese, E, Callegari, ML, Raia, V, Viscovo, S, Scotto, R, Ferrari, S, et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial. *PLoS One.* 2014;9(2):e87796.
13. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1997;41(2):161-5.
14. van der Doef, HP, Kokke, FT, van der Ent, CK, Houwen, RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(3):265-70.
15. Colombo, C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(6):529-36.
16. Wilschanski, M, Durie, PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut.* 2007;56(8):1153-63.
17. Hodges, CA, Palmert, MR, Drumm, ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology.* 2008;149(6):2790-7.
18. Chen, H, Ruan, YC, Xu, WM, Chen, J, Chan, HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):703-13.
19. Stuppia, L, Antonucci, I, Binni, F, Brandi, A, Grifone, N, Colosimo, A, et al. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(8):959-64.
20. McKone, EF, Goss, CH, Aitken, ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006;130(5):1441-7.
21. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-33.
22. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2015. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/app> [Zugriff am: 20.04.2015].

23. 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.
24. Boyle, MP, De Boeck, K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158-63.
25. Kim, SJ, Skach, WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Front Pharmacol.* 2012;3:201.
26. Dörk, T, Stuhmann, M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) In: Ganten D, Ruckpaul K, editors. *Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)* p. 173-94. 2000.
27. Johansen, HK, Nir, M, Hoiby, N, Koch, C, Schwartz, M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet.* 1991;337(8742):631-4.
28. Kerem, E, Kerem, B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22(6):387-95.
29. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, Canny, GJ, Levison, H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
30. Hauber, HP, Reinhardt, D, Pforte, A. Epidemiologie der CF-Erkrankung. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M, editors. *Cystische Fibrose* p. 255-61. 2001.
31. MacKenzie, T, Gifford, AH, Sadosky, KA, Quinton, HB, Knapp, EA, Goss, CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):233-41.
32. Grasemann, H, Ratjen, F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):148-57.
33. 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(5):623-8 e1.
34. Koch, C, Hoiby, N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993;341(8852):1065-9.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2012.
36. 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. 2015.
37. Buzzetti, R, Alicandro, G, Minicucci, L, Notarnicola, S, Furnari, ML, Giordano, G, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(1):24-9.
38. Hayllar, KM, Williams, SG, Wise, AE, Pouria, S, Lombard, M, Hodson, ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(4):313-7.
39. 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(4):345-52.
40. Schluchter, MD, Konstan, MW, Davis, PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med.* 2002;21(9):1271-87.
41. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.

42. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criece, CP, Gillissen, A, Kardos, P, Kohler, D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1-40.
43. 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(2):158-64.
44. 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(2):91-100.
45. 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(12 Pt 1):1550-5.
46. Waters, V, Stanojevic, S, Atenafu, EG, Lu, A, Yau, Y, Tullis, E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-6.
47. Newton, TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
48. Stenbit, AE, Flume, PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):442-7.
49. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2014. 2013 Annual Data Report to the Center Directors; Abrufbar unter: [https://www.cff.org/2013\\_CFF\\_Annual\\_Data\\_Report\\_to\\_the\\_Center\\_Directors.pdf](https://www.cff.org/2013_CFF_Annual_Data_Report_to_the_Center_Directors.pdf) [Zugriff am: 14.09.2015].
50. Pencharz, PB, Durie, PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19(6):387-94.
51. Peterson, ML, Jacobs, DR, Jr., Milla, CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):588-92.
52. Sharma, R, Florea, VG, Bolger, AP, Doehner, W, Florea, ND, Coats, AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
53. Quinton, PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
54. Rowe, SM, Miller, S, Sorscher, EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
55. Staufer, K, Halilbasic, E, Trauner, M, Kazemi-Shirazi, L. Cystic fibrosis related liver disease--another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):13529-49.
56. Strausbaugh, SD, Davis, PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):279-88.
57. Nousia-Arvanitakis, S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29(2):138-42.
58. Colombo, C, Battezzati, PM, Crosignani, A, Morabito, A, Costantini, D, Padoan, R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36(6):1374-82.
59. Lindblad, A, Glaumann, H, Strandvik, B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8.

60. Paccou, J, Zeboulon, N, Combescure, C, Gossec, L, Cortet, B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(1):1-7.
61. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
62. Davies, JC, Alton, EW, Bush, A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007;335(7632):1255-9.
63. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
64. Cystic Fibrosis Trust. 2011. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition.; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/448939/cd-standards-of-care-dec-2011.pdf> [Zugriff am: 14.09.2015].
65. 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.
66. Fuchs, HJ, Borowitz, DS, Christiansen, DH, Morris, EM, Nash, ML, Ramsey, BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42.
67. McCoy, KS, Quittner, AL, Oermann, CM, Gibson, RL, Retsch-Bogart, GZ, Montgomery, AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(9):921-8.
68. Müller, FM, Bend, J, Rietschel, E. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
69. Quan, JM, Tiddens, HA, Sy, JP, McKenzie, SG, Montgomery, MD, Robinson, PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001;139(6):813-20.
70. Konstan, MW, VanDevanter, DR, Rasouliyan, L, Pasta, DJ, Yegin, A, Morgan, WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(12):1167-72.
71. Sawicki, GS, Sellers, DE, Robinson, WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2009;8(2):91-6.
72. Jones, AP, Wallis, C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(3):CD001127.
73. Schwarz, C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie.* 2013;31(4):80-8.
74. Donaldson, SH, Bennett, WD, Zeman, KL, Knowles, MR, Tarran, R, Boucher, RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med.* 2006;354(3):241-50.
75. Konstan, MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):567-73.
76. Saiman, L, Anstead, M, Mayer-Hamblett, N, Lands, LC, Kloster, M, Hocevar-Trnka, J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Jama.* 2010;303(17):1707-15.
77. 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):1-13.

78. Britto, MT, Kotagal, UR, Hornung, RW, Atherton, HD, Tsevat, J, Wilmott, RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(1):64-72.

79. Yi, MS, Tsevat, J, Wilmott, RW, Kotagal, UR, Britto, MT. The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference? *J Pediatr*. 2004;144(6):711-8.

80. Quittner, AL, Buu, A, Messer, MA, Modi, AC, Watrous, M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2347-54.

81. Sawicki, GS, Rasouliyan, L, McMullen, AH, Wagener, JS, McColley, SA, Pasta, DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):36-44.

82. Quittner, AL, Barker, DH, Snell, C, Grimley, ME, Marciel, K, Cruz, I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):582-8.

83. Driscoll, KA, Montag-Leifling, K, Acton, JD, Modi, AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(8):784-92.

84. Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2015. 2013 Annual Report - The Canadian Cystic Fibrosis Registry; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.ca/wp-content/uploads/2015/02/Canadian-CF-Registry-2013-FINAL.pdf> [Zugriff am: 14.09.2015].

85. UK Cystic Fibrosis Registry. 2015. 2014 Annual Data Report; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/1596846/RegistryReport2014.pdf> [Zugriff am: 14.09.2015].

86. Davies, JC, Alton, EW. Gene therapy for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(6):408-14.

87. Mukoviszidose Institut. Interims-Report. 2014.

88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2014. IQWiG-Berichte – Nr. 258, Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, Auftrag: G14-09; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-622/2014-11-26\\_G14-09\\_Ivacaftor\\_nAWG\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-622/2014-11-26_G14-09_Ivacaftor_nAWG_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf) [Zugriff am: 28.01.2015].

89. BMG. 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln\_KF15Bund\_März 2015; Abrufbar unter: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juni\\_2015.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf) [Zugriff am: 12.08.2015].

90. Destatis. 2015. Bevölkerung auf Grundlage des zensus 2011\_Bevölkerungsstand zum 30.09.2014; Abrufbar unter: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=77359633D27B64C96EAE7DBFCE387C7C.cae3](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=77359633D27B64C96EAE7DBFCE387C7C.cae3) [Zugriff am: 12.08.2015].

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral: 2-mal täglich zwei Tabletten mit 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365
BSC	Patienten mit CF	Kein einheitlicher Behandlungsmodus (siehe Text)	Kontinuierlich	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### **Behandlungsmodus von Orkambi®**

Laut der Fachinformation von Orkambi® bestehen folgende Anwendungshinweise (1):

Die empfohlene Dosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 12 Jahren beträgt zwei Tabletten mit je 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor oral alle 12 Stunden (800 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor Tagesgesamtosis).

### **Behandlungsmodi für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Best Supportive Care)**

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Orkambi® wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelner Behandlungsmodus zu beschreiben. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar. Mukolytische Medikamente verringern die Viskosität (Zähigkeit) des Bronchialsekrets. Bronchodilatoren erweitern die Atemwege und entzündungshemmende Präparate helfen bei der Therapie von CF-Patienten mit Asthma. Die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (3-7 % NaCl) löst den Schleim in den unteren Atemwegen. Keimbesiedelung und Infektionen werden, oft in chronischen Therapieschemata, mit Antibiotika behandelt. Bei vielen CF-Patienten besteht zudem eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Untergewicht wird zudem oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden dauerhaft über das ganze Jahr hinweg angewendet.

In Tabelle 3-9 sind die in diesem Zusammenhang ausgewählten, repräsentativen Beispiele für die verschiedenen Medikamente aufgeführt, die bei CF-Patienten zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden.

Tabelle 3-9: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten

<b>Art der Medikation</b>	<b>Wirkstoff</b>
Antibiotika	Aztreonam
	Colistin
	Tobramycin
Mukolytikum	Dornase alfa
Hypertone Kochsalzlösung	Natriumchlorid
Verdauungsenzym	Pankreatin

Tabelle 3-10 zeigt die verschiedenen unterschiedlichen, dauerhaft, täglich und bis zu 365 Tage im Jahr angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi.

Tabelle 3-10: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der CF

Bezeichnung des im Rahmen der Best Supportive Care verwendeten Präparats	Wirkstoff	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*
Cayston® (2)	Aztreonam	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. 3x täglich über 28 Tage, danach mindestens 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus bei Bedarf.
Bramitob® (3)	Tobramycin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 300 mg Tobramycin zur Anwendung im Vernebler 2x täglich für 28 Tage, danach 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus
Promixin® (4)	Colistin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 80 mg Colistimethat-Natrium zur Anwendung im Vernebler 2-3x täglich
Pulmozyme® (5)	Dornase alfa	CF-Patienten im Alter von $\geq 5$ Jahren mit einer FVC > 40 % des Normalwertes	Ampulle mit 2,5 ml Dornase alfa zur Inhalation 1x täglich
MucoClear® 6 % (6)	Hypertone Natriumchlorid-Lösung	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	2-4x täglich 4 ml Inhalationslösung
Pangrol® (7)	Pankreatin	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse	Kapseln mit 400 mg Pankreas-Pulver mit Lipase zur oralen Einnahme zu jeder Mahlzeit
*gemäß Fachinformationen (2-5, 7) oder Gebrauchsanweisung (6) der einzelnen Präparate, bezogen über Rote Liste oder Herstellerwebsite			

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral: 2-mal täglich zwei Tabletten mit 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	365
<b>Best Supportive Care</b>			
Aztreonam (Cayston®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. 3x täglich über 28 Tage, danach mindestens 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus bei Bedarf.	182,5 (28 Tage-Zyklus mit und 28 Tage-Zyklus ohne Medikation)
Tobramycin (Bramitob®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 300 mg Tobramycin zur Anwendung im Vernebler 2x täglich für 28 Tage, danach 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus	182,5 (28 Tage-Zyklus mit und 28 Tage-Zyklus ohne Medikation)
Colistin (Promixin®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 80 mg Colistimethat-Natrium zur Anwendung im Vernebler 2-3x täglich	bis zu 365, je nach Chronizität
Dornase alfa (Pulmozyme®)	Patienten mit CF im Alter von ≥5 Jahren mit einer FVC>40 % des Normalwertes	Ampulle mit 2,5 ml Dornase alfa zur Inhalation 1x täglich	365
Hypertone Natriumchlorid- Lösung (MucoClear® 6 %)	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	2- bis 4-mal täglich 4 ml Inhalationslösung	365
Pankreatin (Pangrol®)	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.	Kapseln mit 400 mg Pankreas-Pulver mit Lipase zur oralen Einnahme zu jeder Mahlzeit	365
* Gemäß Fachinformationen (2-5, 7) oder Gebrauchsanweisung (6) der einzelnen Präparate, bezogen über Rote Liste oder Herstellerwebsite.			

Die CF ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit chronischen, bei F508del homozygoten Patienten schon ab dem sehr frühen Kindesalter manifesten Symptomen und fortschreitenden Organschäden, die bis heute mit keinem bestehenden Therapieansatz heilbar ist. Im Gegensatz zu den bis dato auf dem Markt verfügbaren Medikamenten (außer Ivacaftor als Monotherapie bei einzelnen anderen Mutationen) setzt Lumacaftor/Ivacaftor an der Ursache der Erkrankung an - dem aufgrund einer Mutation bestehenden Defekt des CFTR-Proteins. Diese Behandlungsstrategie ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert primär die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. Dennoch stellt die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor keine Heilung der CF dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Lumacaftor/Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelnes, jährliches Behandlungsintervall zu beschreiben. Tabelle 3-11 zeigt die verschiedenen angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit der empfohlenen Behandlungsdauer. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus der jeweiligen Fachinformation stark abweichen.

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	365	2 Tabletten à 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	Tagesdosis laut Fachinformation: 800 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 x 800 mg Lumacaftor pro Patient pro Jahr 365 x 500 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr → 292.000 mg Lumacaftor und 182.500 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr
<i>Best Supportive Care</i>	siehe Text	siehe Text	siehe Text	siehe Text

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor ergibt sich aus den Angaben aus der Fachinformation für Orkambi® (1). Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Lumacaftor/Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen. Diese richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Daher ist der einzelne Jahresdurchschnittsverbrauch für die BSC nicht sinnvoll darstellbar.

Tabelle 3-13 zeigt die verschiedenen Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit dem entsprechenden Jahresdurchschnittsverbrauch. Dabei handelt es sich auch hier um theoretische Werte, die von der realen Patientensituation abweichen können.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente

Bezeichnung des im Rahmen der <i>Best Supportive Care</i> verwendeten Präparats	Wirkstoff	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient* (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cayston®	Aztreonam	DDD = 0,225 g inhalative Lösung <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> Aztreonam soll laut Fachinformation in dieser Dosierung 28 Tage gegeben werden, gefolgt von einer 28-tägigen Behandlungspause. Daher wird mit 182,5 Tagen gerechnet. 182,5 Tage x 0,225 g inhalative Lösung ➔ 41,0625 g inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Bramitob®	Tobramycin	DDD = 0,3 g inhalative Lösung <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> Tobramycin soll laut Fachinformation 28 Tage gegeben werden, gefolgt von einer 28-tägigen Behandlungspause. Daher wird mit 182,5 Tagen á 2 DDD gerechnet. 182,5 x 2 x 0,3 g inhalative Lösung ➔ 109,5 g inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Promixin®	Colistin	DDD = 3.000.000 I.E. inhalative Lösung <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 Tage x 3.000.000 I.E. inhalative Lösung ➔ 1.095.000.000 I.E. inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Pulmozyme®	Dornase alfa	DDD = 2,5 mg inhalative Lösung <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 Tage x 2,5 mg inhalative Lösung ➔ 912,5 mg inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
MucoClear® 6 %	Natriumchlorid	Laut Gebrauchsanweisung 2-4x täglich 4 ml inhalative Lösung an 365 Tagen im Jahr <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 Tage x 2-4 x 4 ml inhalative Lösung pro Patient pro Tag ➔ 2.920-5.840 ml inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Pangrol®	Pankreatin	DDD = 240.000 Ph. Eur.-Einheiten <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 Tage x 240.000 Ph. Eur.-Einheiten ➔ 87.600.000 Ph. Eur.-Einheiten pro Patient pro Jahr
*DDD für das jeweilige Medikament aus: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015 (8). Es handelt sich um theoretische Durchschnittswerte, die je nach individueller Patientensituation abweichen können.		

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese

angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	7.974,11 € (56 Tabletten à 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor)	7.517,52 €
<i>Best Supportive Care</i>	siehe Text	Siehe Text

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

#### Lumacaftor/Ivacaftor

In Deutschland wird derzeit im Unterschied zu der in den offiziellen Zulassungsunterlagen bei der EMA zum Zeitpunkt der Zulassung ausgewiesenen Packungsgröße von 112 Tabletten ausschließlich eine Packungsgröße von 56 Tabletten in Verkehr gebracht. Die EMA wird darüber von Vertex unmittelbar nach der Zulassungsentscheidung in Form einer Typ 1A-Variation in Kenntnis gesetzt. Aus diesem Grund wird im gesamten Nutzendossier an den entsprechenden Stellen nur die 56-er Packungsgröße angegeben.

Der Apothekenabgabepreis in der Packung mit 56 Tabletten beträgt 7.974,11 € (inklusive 19 % MwSt.; basierend auf einem Herstellerabgabepreis von 6.497,50 €). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers (7 % des Herstellerabgabepreises) in Höhe von 456,60 € pro Packung.

Somit ergeben sich für eine Packung Orkambi® (56 Tabletten à 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor) Kosten für die GKV in Höhe von 7.517,52 €.

#### Best Supportive Care

Tabelle 3-15 zeigt die verschiedenen Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit den entsprechenden Kosten. Diese wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berechnet als die Apothekenabgabepreise abzüglich der Pflichtrabatte der Apotheken sowie der pharmazeutischen Unternehmer.

Tabelle 3-15: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente

<b>Bezeichnung der Therapie</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Cayston® (Gilead)	<b>3.673,14</b> (84 Fl. Pulv. à 75 mg)	<b>3.464,87</b> (1,77 <sup>1</sup> ; 206,50 <sup>2</sup> )
Bramitob® (Chiesi)	<b>2.754,43</b> (56 Ampullen 4 ml à 300 mg)	<b>2.400,58</b> (1,77 <sup>1</sup> ; 132,03 <sup>2</sup> ; 220,05 <sup>3</sup> )
Promixin® (Zambon)	<b>524,65</b> (30 Fl. Pulv. à 80 mg [1.000.000 IE])	<b>494,44</b> (1,77 <sup>1</sup> ; 28,44 <sup>2</sup> )
Pulmozyme® (Roche)	<b>1145,23</b> (30 Ampullen 2,5 ml à 2,5 mg [2.500 E.]	<b>1057,15</b> (1,77 <sup>1</sup> ; 62,80 <sup>2</sup> ; 23,51 <sup>3</sup> )
MucoClear® 6 % (Pari)	<b>49,98</b> (60 Ampullen 4 ml à 240 mg)	<b>49,98</b>
Pangrol® (Berlin- Chemie)	<b>114,99<sup>4</sup></b> (200 msr. Hartkps. à 400 mg = 40.000 Ph. Eur.-E.)	<b>109,24</b> (5,75 <sup>1</sup> )
<sup>1</sup> Pflichtrabatt der Apotheke <sup>2</sup> Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 <sup>3</sup> Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 3b <sup>4</sup> Festbetrag (Stufe I) für Pangrol: 133,35 €		

Quelle: Rote Liste, Lauer-Taxe

Die BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Aus diesem Grund wird für die Darstellung der Jahrestherapiekosten der BSC in Abschnitt 3.3.5 auf Durchschnittskosten aus der Literatur zurückgegriffen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung

sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Leberfunktionstests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen)	1x vor Therapiebeginn, 4x im ersten Behandlungsjahr, sodann 1x jährlich	1 bis 5
	Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Ophthalmologische Untersuchung	1x vor Therapiebeginn, sowie 1x jährlich zur Kontrolle	1 bis 2
Best Supportive Care	Patienten mit CF	Keine	Keine	Keine

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

In der Fachinformation zu Orkambi® wird wegen berichteter erhöhter Transaminasen bei Patienten mit CF, darunter auch welche die Orkambi® erhalten haben, empfohlen, Leberfunktionstests durchführen zu lassen. Diese sollten vor Therapiebeginn sowie im ersten Behandlungsjahr vierteljährlich erfolgen und sodann jährlich (1).

Laut Fachinformation wurden bei pädiatrischen Patienten, die Ivacaftor als Monotherapie erhielten, Fälle von nicht erblichen Linseneintrübungen ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Auch wenn in einigen Fällen andere Risikofaktoren (wie Corticosteroide, Strahlenbelastung) vorhanden waren, kann ein mögliches Risiko durch Ivacaftor nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beginnen, werden laut Fachinformation ophthalmologische Untersuchungen vor Therapiebeginn sowie zur Kontrolle im Behandlungsverlauf empfohlen (1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST) (EBM 32069)	0,25
Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT) (EBM 32070)	0,25
Augenärztliche Grundpauschale (EBM 06211)	13,05

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Bestimmung der AST erfolgt nach EBM-Ziffer 32069 und wird mit je 0,25 € vergütet, die Bestimmung der ALT nach EBM-Ziffer 32070 und wird ebenfalls mit je 0,25 € vergütet (9). Die Bestimmung von AST und ALT soll vor Therapiebeginn, danach im ersten Jahr alle drei Monate und sodann jährlich erfolgen. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von je 0,25 € vor Beginn der Therapie sowie von je 1,00 € im ersten Behandlungsjahr und von je 0,25 € in den Folgejahren.

Die ophthalmologische Untersuchung erfolgt nach EBM-Ziffer 06211 und wird mit 13,05 € vergütet (9). Die Untersuchung soll bei Patienten bis einschließlich 17 Jahren vor Therapiebeginn und sodann zur Verlaufskontrolle erfolgen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Untersuchung pro Jahr zur Verlaufskontrolle ausreichend ist. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von 26,10 € im ersten Jahr und 13,05 € ab dem zweiten Jahr.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Lumacaftor/ Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	1-5 x 0,25 = 0,25 bis 1,25	644,50 bis 3.222,50 (2.578 Patienten x 0,25 bis 1,25)
		Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	1-5 x 0,25 = 0,25 bis 1,25	644,50 bis 3.222,50 (2.578 Patienten x 0,25 bis 1,25)
	Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Augenärztliche Grundpauschale	1-2 x 13,05 = 13,05 bis 26,10	6.825,15 bis 13.650,30 (523 Patienten x 13,05 bis 26,10)
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Keine	Keine	Keine

Sowohl für die Bestimmung der Alanin-Aminotransferase als auch der Aspartat-Aminotransferase fallen pro Patient Kosten in Höhe von 1,25 € im ersten Jahr und 0,25 € in den

Folgejahren an. Somit ergeben sich Kosten für jede der beiden Bestimmungen für die gesamte Population ab 12 Jahren (2.578 Patienten) in Höhe von 3.222,50 € im ersten Jahr und 644,50 € in den Folgejahren.

Der ophthalmologischen Untersuchung wird die Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte zwischen 6 und 59 Jahren zugrunde gelegt. Diese fällt bei Patienten zwischen 12 und 17 Jahren im ersten Jahr zwei Mal an und in den Folgejahren einmal. Daraus ergeben sich Kosten pro Patient in Höhe von 26,10 € im ersten Jahr und 13,05 € in den Folgejahren. Für die gesamte Population der 12- bis 17-jährigen (523 Patienten) ergeben sich somit Kosten in Höhe von 13.650,30 € im ersten Jahr und 6.825,15 € in den Folgejahren. Der Anteil der 12- bis 17-jährigen (1.294 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren im Register geteilt durch alle Patienten im Register, die mindestens 12 Jahre alt sind (n = 6.387) sind aufgerundet 20,3 % aller CF-Patienten  $\geq$  12 Jahre) wurde aus den Daten des Muko-Instituts für alle CF-Patienten berechnet und auf die Population mit homozygoter F508del-Mutation (2.578 GKV-Patienten) angewendet (10).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	196.006,04 bis 196.021,09	102.511.158,92 bis 102.519.030,07 (523 Patienten)
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten ab 18 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	195.992,99 bis 195.994,99	402.765.594,45 bis 402.769.704,45 (2.055 Patienten)
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	21.782 bis 31.667*	56.153.996,00 bis 81.637.526,00 (2.578 Patienten)
<p>*Für die Jahrestherapiekosten zu BSC wird auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen (siehe unten)</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Lumacaftor/Ivacaftor für die GKV folgt den in Tabelle 3-20 dargestellten Kalkulationen. Eine Übersicht über die Jahrestherapiekosten für repräsentativ bei Patienten mit CF eingesetzten Medikamenten gibt Tabelle 3-21.

Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Lumacaftor/Ivacaftor für die GKV

<b>Rechenschritt</b>	<b>Ergebnis in Euro</b>
<b>Lumacaftor/Ivacaftor</b>	
Kosten für eine Packung mit 56 Tabletten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	7.517,52
Jahrestherapiekosten für 1 Patient (7.517,52 € / 56 Tabletten in einer Packung x 4 Tabletten täglich x 365 Tage)	195.992,49
Jahrestherapiekosten für 2.055 Patienten > 18 Jahre (195.992,49 € x 2.055)	402.764.566,95
Jahrestherapiekosten für 523 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren (195.992,49 € x 523)	102.504.072,27
<b>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Patienten &gt; 18 Jahren</b>	
Jahrestherapiekosten bei 1 Patient > 18 Jahre, minimal: (0,25 € + 0,25 €)	0,50
Jahrestherapiekosten bei 1 Patient > 18 Jahre, maximal: (1,25 € + 1,25 €)	2,50
Spanne bei 1 Patient > 18 Jahre	0,50 bis 2,50
Jahrestherapiekosten bei 2.055 Patienten > 18 Jahren, minimal: 2.055 x (0,25 € + 0,25 €)	1.027,50
Jahrestherapiekosten bei 2.055 Patienten > 18 Jahren, maximal: 2.055 x (1,25 € + 1,25 €)	5.137,50
Spanne bei 2.055 Patienten > 18 Jahren	1.027,50 bis 5.137,50
<b>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Patienten zwischen 12 und 17 Jahren</b>	
Jahrestherapiekosten bei 1 Patient zwischen 12 und 17 Jahren, minimal: (0,25 € + 0,25 € + 13,05 €)	13,55
Jahrestherapiekosten bei 1 Patient zwischen 12 und 17 Jahren, maximal: (1,25 € + 1,25 € + 26,10 €)	28,60
Spanne bei 1 Patient zwischen 12 und 17 Jahren	13,55 bis 28,60
Jahrestherapiekosten bei 523 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren, minimal: 523 x (0,25 € + 0,25 €) + 523 x 13,05	7.086,65
Jahrestherapiekosten bei 523 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren, maximal: 523 x (1,25 € + 1,25 €) + 523 x 26,10	14.957,80
Spanne bei 523 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren	7.086,65 bis 14.957,80
<b>Summe</b>	
Gesamte Jahrestherapiekosten bei 1 Patient > 18 Jahre inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	195.992,99 bis 195.994,99
Gesamte Jahrestherapiekosten bei 1 Patient zwischen 12 und 17 Jahren inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	196.006,04 bis 196.021,09
Gesamte Jahrestherapiekosten bei 2.055 Patienten > 18 Jahren inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	402.765.594,45 bis 402.769.704,45
Gesamte Jahrestherapiekosten bei 523 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	102.511.158,92 bis 102.519.030,07

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten GKV für repräsentativ bei CF eingesetzten Medikamenten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup>
Cayston® (Gilead)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24.254,09 (7 Packungen x 3.464,87 €)	62.527.044,02 (24.254,09 € x 2.578 Patienten)
Bramitob® (Chiesi)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16.804,06 (7 Packungen x 2.400,58 €)	43.320.866,68 (16.804,06 € x 2.578 Patienten)
Promixin® (Zambon)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18.294,28 (37 Packungen x 494,44 €)	47.162.653,84 (18.294,28 € x 2.578 Patienten)
Pulmozyme® (Roche)	CF-Patienten im Alter von ≥5 Jahren mit einer FVC>40 % des Normalwertes	39.114,55 (37 Packungen x 1.057,15 €)	100.837.309,90 (39.114,55 € x 2.578 Patienten)
MucoClear® 6 % (Pari)	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	649,74 bis 1.249,50 (13 bzw. 25 Packungen x 49,98 €)	1.675.029,72 bis 3.221.211,00 (649,74 € bzw. 1249,50 € x 2.578 Patienten)
Pangrol® (Berlin-Chemie)	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.	1.201,64 (11 Packungen x 109,24 €)	3.097.827,92 (1.201,64 € x 2.578 Patienten)
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Spannen ergeben sich aus den verschiedenen verfügbaren Packungsgrößen für die jeweilige <i>Best Supportive Care</i> aus Tabelle 3-15.</p>			

Die BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Für die Kosten der BSC werden daher nicht die in Tabelle 3-21 genannten Kosten einzelner Medikamente herangezogen, sondern es wird auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen.

In einer Studie von Eidt-Koch et al. (2010) wurden für sieben ambulante Praxen in Deutschland im Jahr 2006 Jahresgesamtkosten der medikamentösen Behandlung der CF in Höhe von

23.815 € ermittelt (11). Einer Studie von Baltin et al. (2010) zufolge ergeben sich jährliche Gesamtkosten der medikamentösen CF-Behandlung inklusive der Therapie mit Antibiotika von 21.782 €, erhoben anhand von 124 CF-Patienten am Universitätsklinikum Frankfurt aus dem Jahr 2007 (12). Die höchsten Jahrestherapiekosten in Höhe von durchschnittlich 31.667 € wurden von Heimeshoff et al. (2012) für 158 Patienten aus dem Jahr 2004 an der Charité in Berlin identifiziert (13). Die starken Abweichungen der Kosten zwischen den genannten Studien sind damit zu erklären, dass sehr unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen und deren Behandlungskosten auch für verschiedene Zeitfenster erfasst wurden. Zudem bestehen keine einheitlichen Behandlungsdauern, sondern diese lassen sich lediglich als Mittelwert anhand des Jahresdurchschnittsverbrauchs darstellen. Daher können die Jahrestherapiekosten für die BSC nur als Spannweiten ermittelt und dargestellt werden.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Derzeit steht für Patienten mit homozygoter F508del-Mutation kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass sukzessive alle in Frage kommenden Patienten behandelt werden könnten. Zur Schätzung der Compliance-Rate für Lumacaftor/Ivacaftor wurde eine interne Berechnung auf der Basis eines für Vertex angefertigten Reports der Firma Arvato für das Monopräparat Kalydeco herangezogen. Diese zeigte, dass die Compliance-Rate (Anzahl verkaufter Kalydeco-Packungen / Anzahl der benötigten Kalydeco-Packungen bei voll dosierter Einnahme) der Patienten, die Kalydeco (Ivacaftor) verschrieben bekamen, in den vergangenen 6 Monaten im Mittel bei ca. 81 % lag. Vertex geht davon aus, dass die Compliance-Rate bei Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) eine ähnliche Größe annehmen wird.

Kontraindikationen neben stattgehabter Organtransplantation bestehen bei der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor nur bei Überempfindlichkeit gegen die aktiven Substanzen oder deren Trägerstoffe. Eine Quantifizierung dieser Patientengruppe ist nicht möglich.

Therapieabbrüche traten in den zugrunde gelegten Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei 2,7 % der Patienten in den Lumacaftor/Ivacaftor-Armen der Studie 103 und bei 3,2 % der Patienten in den Lumacaftor/Ivacaftor-Armen der Studie 104 auf.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der zuvor beschriebenen Daten zur Compliance-Rate, welche aus einem für Vertex angefertigten Report der Firma Arvato zu Kalydeco stammen, reduzieren sich die maximalen Jahrestherapiekosten von Orkambi® auf 409.275.711,92 € bis 409.287.693,07 € (505.268.639,22 € x 0,81 + 8.114,15 € bis 20.095,30 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen). Die Compliance-Rate von 81 % basiert dabei auf der Anzahl verkaufter Kalydeco-Packungen und der Anzahl der benötigten Kalydeco-Packungen bei voll dosierter Einnahme.

Durch einige zu erwartende Therapieabbrüche wird der Versorgungsanteil zudem noch entsprechend reduziert werden. Wegen dem Einfluss des Zeitpunkts der Therapieinitiierung, der Kumulation von Therapieabbrüchen mit längerer Behandlungsdauer und entsprechender Variabilität des Einflusses auf die Kosten wird hier auf die konkrete Angabe eines Betrags verzichtet.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Sämtliche in Abschnitt 3.3 getroffenen Aussagen zu Lumacaftor/Ivacaftor wurden der Fachinformation zu Lumacaftor/Ivacaftor entnommen.

Die Rote Liste, die Lauer-Taxe sowie die Fachinformationen der jeweiligen Präparate (1-7) wurden herangezogen, um folgende Informationen über die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor sowie den Vertretern der BSC zu ermitteln:

- Behandlungsmodi
- Apothekenabgabepreise.

Die amtliche Fassung des ATC-Index mit den entsprechenden *Defined Daily Doses* (DDD) wurde vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) erstellt und vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben (8). Dieses Dokument diente als Grundlage für die Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs der einzelnen Vertreter der BSC.

Der Beschreibung der Behandlungskosten von Patienten mit CF liegen weitere Studien zugrunde, die sich aus einer webbasierten Literatursuche ergaben. Das Resultat dieser Suche waren insgesamt 27 Treffer, aus denen diejenigen ausgeschlossen wurden, die sich nicht mit der Erfassung von Medikamentenkosten befassen und deren Publikationsdatum älter als 10 Jahre waren. Es verbleiben die in Abschnitt 3.3.5 genannten.

Zudem wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zur Ermittlung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen herangezogen (9).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
2. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation: Cayston. Stand: August 2015.
3. Chiesi GmbH. Fachinformation: Bramitob (300 mg/4 ml Lösung für einen Vernebler). Stand: Oktober 2014.
4. Zambon GmbH. Fachinformation: Promixin 1 MIO I. E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2015.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation: Pulmozyme (2.500 E./2,5 ml). Stand: September 2010.
6. Pari. Gebrauchsanweisung MucoClear 6%. Stand: September 2011.
7. Berlin-Chemie AG. Fachinformation: Pangrol 40 000. Stand: Dezember 2014.
8. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. 2015.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2015. EBM Gesamt - Stand 2. Quartal 2015; Abrufbar unter: [http://www.kbv.de/html/arztgruppen\\_ebm.php#content2398](http://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398) [Zugriff am: 20.04.2015].

10. Mukoviszidose Institut. Interims-Report. 2014.
11. Eidt-Koch, D, Wagner, TO, Mittendorf, T, Graf von der Schulenburg, JM. Outpatient medication costs of patients with cystic fibrosis in Germany. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010;8(2):111-8.
12. Baltin, CT, Smaczny, C, Wagner, TO. Medikamentöse Behandlung von Mukoviszidose - Kostenstruktur und Einsparpotenzial der ambulanten Behandlung. *Med Klin*. 2010;105(12):887-900.
13. Heimeshoff, M, Hollmeyer, H, Schreyogg, J, Tiemann, O, Staab, D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(9):763-77.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation zu Orkambi® (1).

#### **Anwendungsgebiete**

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.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Orkambi® sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen der *F508del*-Mutation auf beiden Allelen des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Tabletten (eine Tablette enthält 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor) oral alle 12 Stunden (Tagesgesamtdosis 800 mg Lumacaftor / 500 mg Ivacaftor).

Orkambi® sollte mit einer fetthaltigen Speise eingenommen werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder ein fetthaltiger Imbiss ist direkt vor oder direkt nach der Dosis einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Vergessene Dosis*

Sind seit der ausgelassenen Dosis weniger als 6 Stunden vergangen, sollte die vorgesehene Dosis Orkambi® mit einer fetthaltigen Speise nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten. Es darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von zwei Tabletten morgens und einer Tablette abends (Tagesgesamtdosis 600 mg Lumacaftor / 375 mg Ivacaftor) empfohlen.

Zur Anwendung von Orkambi® bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Orkambi® nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung mit Vorsicht in einer maximalen Dosis von 400 mg Lumacaftor / 250 mg Ivacaftor Tagesgesamtdosis in Form von einer Tablette morgens und einer Tablette abends, oder weniger, anzuwenden.

#### *Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren*

Bei Patienten, die Orkambi® einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn mit der Gabe von CYP3A-Inhibitoren begonnen wird. Wird hingegen mit der Gabe von Orkambi® bei Patienten begonnen, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, ist die Dosis in der ersten Behandlungswoche auf eine Tablette täglich (Tagesgesamtdosis 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor) zu reduzieren, um den Steady-State-Induktionseffekt von Lumacaftor zu ermöglichen. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Wenn Orkambi® für mehr als eine Woche abgesetzt und anschließend wieder eingenommen wird, während gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden, ist die Orkambi®-Dosis in der ersten Woche nach Wiederaufnahme der Behandlung auf eine Tablette täglich zu reduzieren. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Orkambi® mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi® bei Kindern unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi® bei Patienten über 65 Jahren wurden nicht untersucht.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken. Die Patienten sollen die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder auflösen.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### CF-Patienten, die heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind

Lumacaftor/Ivacaftor ist nicht wirksam bei CF-Patienten mit der *F508del*-Mutation auf einem Allel plus einem zweiten Allel mit einer Mutation, die voraussichtlich zu einer fehlenden CFTR-Produktion führt, oder die *in vitro* auf Ivacaftor nicht anspricht.

#### CF-Patienten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) im *CFTR*-Gen

Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten untersucht, die eine Gating-Mutation (Klasse III) im *CFTR*-Gen auf einem Allel, mit oder ohne die *F508del*-Mutation auf dem anderen Allel haben. Da die Ivacaftor-Exposition bei Gabe in Kombination mit Lumacaftor sehr deutlich reduziert ist, sollte Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

#### Respiratorische Ereignisse

Respiratorische Ereignisse (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) traten bei der Einleitung der Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie häufiger auf. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> (percent predicted FEV<sub>1</sub>, ppFEV<sub>1</sub>) < 40 Prozent des Sollwerts ist begrenzt und eine zusätzliche Überwachung dieser Patienten wird bei der Einleitung der Behandlung empfohlen. Zur Aufnahme der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit einer aktuellen pulmonalen Exazerbation liegen keine Erfahrungen vor, und es wird davon abgeraten.

#### Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung

Anomalien der Leberfunktion, einschließlich fortgeschrittener Lebererkrankung, können bei CF-Patienten vorliegen. Bei einigen CF-Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über eine Verschlechterung der Leberfunktion berichtet. Lumacaftor/Ivacaftor sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, und nur dann, wenn der Nutzen voraussichtlich die Risiken überwiegt. Wird Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten angewendet, sind diese nach Behandlungsbeginn engmaschig zu überwachen und die Dosis zu reduzieren.

### Hepatobiliäre Ereignisse

Bei CF-Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über Transaminasenanstiege berichtet. In einigen Fällen ging dieser Anstieg mit einem Anstieg des Gesamtserumbilirubinspiegels einher.

Da ein Zusammenhang mit Leberschäden nicht ausgeschlossen werden kann, werden Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) vor Beginn der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von erhöhten ALT-, AST- oder Bilirubinwerten ist eine engmaschigere Überwachung in Erwägung zu ziehen.

Im Falle deutlich erhöhter ALT- oder AST-Werte mit oder ohne erhöhtem Bilirubin (ALT oder AST > 5 x die Obergrenze des Normalbereichs [ULN] bzw. ALT oder AST > 3 x ULN bei Bilirubin > 2 x ULN) ist die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abzusetzen und engmaschige Labortests durchzuführen, bis die Abweichungen zurückgehen. Nach erfolgter Normalisierung der erhöhten Transaminasenwerte sind Nutzen und Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung abzuwägen.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

#### *CYP3A-Substrate*

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Die Gabe von Orkambi® kann die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, reduzieren und so deren therapeutische Wirkung verringern. Die gleichzeitige Anwendung von empfindlichen CYP3A-Substraten oder CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite wird nicht empfohlen.

Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber hormonalen Kontrazeptiva erheblich verringern und deren Wirksamkeit reduzieren. Hormonale Kontrazeptiva einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler und implantierbarer Formulierungen sind bei Gabe zusammen mit Orkambi® nicht als verlässlich wirksame Verhütungsmethode anzusehen.

#### *Starke CYP3A-Induktoren*

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit starken CYP3A-Induktoren, wie z. B. Rifampicin, reduziert deutlich die Ivacaftor-Exposition, wodurch sich die therapeutische Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor verringern kann. Daher wird die Gabe zusammen mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) nicht empfohlen.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Lumacaftor/Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden.

### Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Monotherapie mit Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden oder eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.

### Patienten nach Organtransplantation

Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten nach einer Organtransplantation untersucht. Daher wird die Anwendung bei Transplantationspatienten nicht empfohlen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor und bei Gabe als Monotherapie ist Ivacaftor ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Bei gleichzeitiger Anwendung können andere Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor potentiell beeinflussen; ebenso kann Lumacaftor/Ivacaftor andere Arzneimittel potentiell beeinflussen.

### Potentielle Beeinflussung von Lumacaftor/Ivacaftor durch andere Arzneimittel

#### *CYP3A-Inhibitoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, wurde die Lumacaftor-Exposition nicht beeinflusst, hingegen erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 4,3-Fache. Aufgrund des Induktionseffekts von Lumacaftor auf CYP3A im Gleichgewichtszustand (Steady State) liegt die Nettoexposition gegenüber Ivacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit einem CYP3A-Inhibitor voraussichtlich nicht höher als bei Gabe ohne Lumacaftor in einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden, der zugelassenen Dosierung für die Ivacaftor-Monotherapie.

Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn mit der Gabe von CYP3A-Inhibitoren begonnen wird. Wird hingegen mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, ist die Dosis in der ersten Behandlungswoche auf eine Tablette täglich (Tagesgesamtdosis 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor) zu reduzieren, um den Steady-State-Induktionseffekt von Lumacaftor zu ermöglichen. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen. Wenn Lumacaftor/Ivacaftor mehr für als eine Woche abgesetzt wird, ist die Dosis in der ersten Woche nach Wiederaufnahme der Behandlung auf eine Tablette täglich zu reduzieren.

Bei Anwendung zusammen mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Inhibitoren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, hatte einen minimalen Einfluss auf die Lumacaftor-Exposition, verringerte jedoch die Ivacaftor-Exposition (AUC) um 57 %. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen.

Bei Anwendung zusammen mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

### Potentielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Lumacaftor/Ivacaftor

#### *CYP3A-Substrate*

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Bei Gabe als Monotherapie ist Ivacaftor ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Der Nettoeffekt der Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung besteht voraussichtlich in einer starken CYP3A-Induktion. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit CYP3A-Substraten die Exposition gegenüber diesen Substraten verringern.

#### *P-gp-Substrate*

Ergebnisse von *In-vitro*-Studien zeigten, dass Lumacaftor das Potential sowohl zur Hemmung als auch zur Induktion von P-gp besitzt. Darüber hinaus ergab eine klinische Studie mit Ivacaftor-Monotherapie, dass Ivacaftor ein schwacher P-gp-Inhibitor ist. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin) die Exposition gegenüber diesen Substraten verändern.

#### *CYP2B6- und CYP2C-Substrate*

Die Interaktion mit CYP2B6- und CYP2C-Substraten wurde nicht *in vivo* untersucht. Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen lassen darauf schließen, dass Lumacaftor das Potential zur Induktion von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 besitzt; eine Hemmung von CYP2C8 und CYP2C9 wurde jedoch *in vitro* ebenfalls beobachtet. Darüber hinaus legen *In-vitro*-Studien nahe, dass Ivacaftor CYP2C9 hemmen kann. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor die Exposition gegenüber CYP2C8- und CYP2C9-Substraten verändern (d. h. entweder erhöhen oder verringern), die Exposition gegenüber CYP2C19-Substraten verringern und die Exposition gegenüber CYP2B6-Substraten erheblich verringern.

### Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die nachgewiesenen oder voraussichtlichen Auswirkungen von Lumacaftor/Ivacaftor auf andere Arzneimittel bzw. die Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Lumacaftor/Ivacaftor sind in einer Tabelle in der Fachinformation aufgeführt. Die in der Tabelle aufgeführten Informationen stammen hauptsächlich aus *In-vitro*-Studien.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Lumacaftor und Ivacaftor ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, während bei Ivacaftor Wirkungen nur bei mütterseitig toxischen Dosen beobachtet wurden. Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden, sofern der klinische Zustand der Mutter keine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erfordert.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lumacaftor und/oder Ivacaftor und deren Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Lumacaftor und Ivacaftor in die Milch laktierender weiblicher Ratten übergehen. Daher können Risiken für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu beenden ist oder ob auf die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor verzichtet werden soll / die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

### Fertilität

Lumacaftor hatte keine Auswirkungen auf Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Bei Gabe von  $\leq 100$  mg/kg/Tag wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Orkambi<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Ivacaftor, einer der Wirkstoffe von Orkambi<sup>®</sup>, hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ivacaftor kann Schwindel verursachen.

Patienten, bei denen es bei der Einnahme von Orkambi<sup>®</sup> zu Schwindel kommt, sind anzuweisen, so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, bis sich die Symptome zurückbilden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine Abweichungen zu den zuvor genannten Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Annex IIB des EPAR verweist auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) (1), siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokuments.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Zielpopulation.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die im Template oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (1) und dort ist Folgendes ausgeführt:

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko- Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Respiratorische Ereignisse	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b> Respiratorische Ereignisse (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) traten bei der Einleitung der Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie häufiger auf. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> (percent predicted FEV<sub>1</sub>, ppFEV<sub>1</sub>) &lt; 40 Prozent des Sollwerts ist begrenzt und eine zusätzliche Überwachung dieser Patienten wird bei der Einleitung der Behandlung empfohlen. Zur Aufnahme der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit einer aktuellen pulmonalen Exazerbation liegen keine Erfahrungen vor, und es wird davon abgeraten.</p> <p><b>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b> Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten Phase-3-Studien betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Reaktionen (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 26,3 % im Vergleich zu 17,0 % bei Patienten, die ein Placebo erhielten. Die Inzidenz dieser Ereignisse war häufiger bei Patienten mit einem niedrigeren FEV<sub>1</sub> vor Behandlungsbeginn. Bei den Patienten mit einem ppFEV<sub>1</sub> &lt; 70 lag sie bei 29,6 %, bei den Patienten mit einem ppFEV<sub>1</sub> &lt; 40 bei 37,7 %, im Vergleich zu 21,0 % bzw. 21,4 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Etwa drei Viertel der Ereignisse setzten in der ersten Behandlungswoche ein, und bei den meisten Patienten bildeten sich die Ereignisse ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Die meisten</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Ereignisse waren leicht bis mäßig ausgeprägt, nicht schwerwiegend und führten nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Hepatobiliäre Ereignisse	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b> <i>Eingeschränkte Leberfunktion</i> Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von zwei Tabletten morgens und einer Tablette abends (Tagesgesamtdosis 600 mg Lumacaftor / 375 mg Ivacaftor) empfohlen.</p> <p>Zur Anwendung von Orkambi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Orkambi nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung mit Vorsicht in einer maximalen Dosis von 400 mg Lumacaftor / 250 mg Ivacaftor Tagesgesamtdosis in Form von einer Tablette morgens und einer Tablette abends, oder weniger, anzuwenden.</p> <p><b>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b> <u>Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung</u> Anomalien der Leberfunktion, einschließlich fortgeschrittener Lebererkrankung, können bei CF-Patienten vorliegen. Bei einigen CF-Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über eine Verschlechterung der Leberfunktion berichtet. Lumacaftor/Ivacaftor sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, und nur dann, wenn der Nutzen voraussichtlich die Risiken überwiegt. Wird Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten angewendet, sind diese nach Behandlungsbeginn engmaschig zu überwachen und die Dosis zu reduzieren.</p> <p><u>Hepatobiliäre Ereignisse</u> Bei CF-Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über Transaminasenanstiege berichtet. In einigen Fällen ging dieser Anstieg mit einem Anstieg des Gesamtserumbilirubinspiegels einher.</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Da ein Zusammenhang mit Leberschäden nicht ausgeschlossen werden kann, werden Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) vor Beginn der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von erhöhten ALT-, AST- oder Bilirubinwerten ist eine engmaschigere Überwachung in Erwägung zu ziehen.</p> <p>Im Falle deutlich erhöhter ALT- oder AST-Werte mit oder ohne erhöhtem Bilirubin (ALT oder AST &gt; 5 x die Obergrenze des Normalbereichs [ULN] bzw. ALT oder AST &gt; 3 x ULN bei Bilirubin &gt; 2 x ULN) ist die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abzusetzen und engmaschige Labortests durchzuführen, bis die Abweichungen zurückgehen. Nach erfolgter Normalisierung der erhöhten Transaminasenwerte sind Nutzen und Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung abzuwägen.</p> <p><b>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b>  <i>Hepatobiliäre Ereignisse</i>  Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten Phase-3-Studien betrug die Inzidenz maximaler Transaminasespiegel (ALT oder AST) &gt; 8, &gt; 5 bzw. &gt; 3 x ULN bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 0,8 %, 2,0 % bzw. 5,2 % und bei placebobehandelten Patienten 0,5 %, 1,9 % bzw. 5,1 %. Die Inzidenz Transaminase-bezogener Nebenwirkungen betrug 5,1 % bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten und 4,6 % bei Patienten, die ein Placebo erhielten. Sieben Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, hatten schwerwiegende Leber-assoziierte unerwünschte Ereignisse mit einem Transaminasenanstieg, davon drei mit einem gleichzeitigen Anstieg des Gesamtbilirubinspiegels. Nach Absetzen von Lumacaftor/Ivacaftor kehrten bei allen Patienten die Leberwerte zu den Ausgangswerten zurück oder verbesserten sich erheblich.</p> <p>Unter den sieben Patienten mit bereits bestehender Zirrhose und/oder portaler Hypertension, die in den placebokontrollierten Phase-3-Studien Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, war bei einem Patienten eine Verschlechterung der Leberfunktion mit erhöhten ALT-, AST- und Bilirubinwerten sowie hepatischer Enzephalopathie zu beobachten. Das Ereignis trat innerhalb von 5 Tagen nach Beginn der Behandlung auf und bildete sich nach Absetzen von Lumacaftor/Ivacaftor wieder zurück.</p> <p><b>Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</b>  Nach Mehrfachgabe von Lumacaftor/Ivacaftor über 10 Tage wiesen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) im Vergleich zu anhand demographischer Parameter zugeordneten gesunden</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Probanden höhere Expositionen auf (<math>AUC_{0-12h}</math> um ungefähr 50 % und <math>C_{max}</math> um ungefähr 30 %). Daher ist die Orkambi-Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) auf zwei Tabletten morgens und eine Tablette abends (Tagesgesamtdosis 600 mg Lumacaftor / 375 mg Ivacaftor) zu reduzieren. Die Auswirkung einer leicht eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A, Score 5 bis 6) auf die Pharmakokinetik von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor wurde zwar nicht untersucht, doch ist davon auszugehen, dass der Anstieg der Exposition weniger als 50 % beträgt. Daher ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Es wurden keine Studien bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) durchgeführt, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung mit Vorsicht in einer maximalen Dosis von einer Tablette morgens und einer Tablette abends (Tagesgesamtdosis 400 mg Lumacaftor / 250 mg Ivacaftor) oder weniger anzuwenden.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Begleitbehandlung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren oder – Induktoren	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b> <i>Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren</i> Bei Patienten, die Orkambi einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn mit der Gabe von CYP3A-Inhibitoren begonnen wird. Wird hingegen mit der Gabe von Orkambi bei Patienten begonnen, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, ist die Dosis in der ersten Behandlungswoche auf eine Tablette täglich (Tagesgesamtdosis 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor) zu reduzieren, um den Steady-State-Induktionseffekt von Lumacaftor zu ermöglichen. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.</p> <p>Wenn Orkambi für mehr als eine Woche abgesetzt und anschließend wieder eingenommen wird, während gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden, ist die Orkambi-Dosis in der ersten Woche nach Wiederaufnahme der Behandlung auf eine Tablette täglich</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>zu reduzieren. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.</p> <p><b>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b></p> <p><i>Starke CYP3A-Induktoren</i> Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit starken CYP3A-Induktoren, wie z. B. Rifampicin, reduziert deutlich die Ivacaftor-Exposition, wodurch sich die therapeutische Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor verringern kann. Daher wird die Gabe zusammen mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [<i>Hypericum perforatum</i>]) nicht empfohlen.</p> <p><b>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</b></p> <p><i>CYP3A-Inhibitoren</i> Bei gleichzeitiger Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, wurde die Lumacaftor-Exposition nicht beeinflusst, hingegen erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 4,3-Fache. Aufgrund des Induktionseffekts von Lumacaftor auf CYP3A im Gleichgewichtszustand (Steady State) liegt die Nettoexposition gegenüber Ivacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit einem CYP3A-Inhibitor voraussichtlich nicht höher als bei Gabe ohne Lumacaftor in einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden, der zugelassenen Dosierung für die Ivacaftor-Monotherapie.</p> <p>Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn mit der Gabe von CYP3A-Inhibitoren begonnen wird. Wird hingegen mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, ist die Dosis in der ersten Behandlungswoche auf eine Tablette täglich (Tagesgesamtdosis 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor) zu reduzieren, um den Steady-State-Induktionseffekt von Lumacaftor zu ermöglichen. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis gemäß Abschnitt 4.2 fortzusetzen. Wenn Lumacaftor/Ivacaftor mehr für als eine Woche abgesetzt wird, ist die Dosis in der ersten Woche nach Wiederaufnahme der Behandlung auf eine Tablette täglich zu reduzieren.</p> <p>Bei Anwendung zusammen mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Inhibitoren wird keine Dosisanpassung empfohlen.</p> <p><i>CYP3A-Induktoren</i> Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, hatte einen minimalen Einfluss auf die Lumacaftor-Exposition, verringerte jedoch die Ivacaftor-Exposition (AUC) um 57 %. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Lumacaftor/Ivacaftor mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen.</p> <p>Bei Anwendung zusammen mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird keine Dosisanpassung empfohlen.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Begleitbehandlung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit sensitiven CYP3A-Substraten und CYP3A-Substraten mit geringer therapeutischer Breite	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b> <i>CYP3A-Substrate</i> Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Die Gabe von Orkambi kann die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, reduzieren und so deren therapeutische Wirkung verringern. Die gleichzeitige Anwendung von empfindlichen CYP3A-Substraten oder CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite wird nicht empfohlen.</p> <p>Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber hormonalen Kontrazeptiva erheblich verringern und deren Wirksamkeit reduzieren. Hormonale Kontrazeptiva einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler und implantierbarer Formulierungen sind bei Gabe zusammen mit Orkambi nicht als verlässlich wirksame Verhütungsmethode anzusehen.</p> <p><b>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</b> <i>CYP3A-Substrate</i> Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Bei Gabe als Monotherapie ist Ivacaftor ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Der Nettoeffekt der Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung besteht voraussichtlich in einer starken CYP3A-Induktion. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit CYP3A-Substraten die Exposition gegenüber diesen Substraten verringern.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Katarakt	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b></p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Monotherapie mit Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden oder eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.</p> <p><b>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</b> Kataraktbefunde wurden bei juvenilen Ratten beobachtet, die mit Ivacaftor-Dosen behandelt wurden, die dem 0,32-Fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten bei gleichzeitiger Anwendung mit Lumacaftor als Orkambi, entsprachen. Katarakte wurden bei Feten von Ratten, die während der Organogenese der fetalen Entwicklung mit Ivacaftor behandelt worden waren, bei Ratten-Jungtieren, die durch Milchaufnahme vor der Entwöhnung einer gewissen Exposition unterlagen, oder in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Ivacaftor nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Kardiale Arrhythmien	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Hinweis: Die vorgeschlagenen Maßnahmen beruhen auf theoretischen Risiken, die auf präklinischen Daten beruhen. Die Effekte wurden bei Menschen nicht bestätigt.</p> <p><b>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</b> Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-à-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC<sub>15</sub> von 5,5 µM, im Vergleich zur C<sub>max</sub> (1,5 µM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis für Lumacaftor/Ivacaftor. Jedoch wurde in einer telemetrischen Studie an Hunden mit Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg oder bei EKG-Messungen an Hunden in Studien mit Mehrfachgabe mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag (C<sub>max</sub> nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 µM) keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet. Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>bis zu 60 mg/kg. In einer gründlichen klinischen QT-Studie, in der entweder 600 mg Lumacaftor einmal täglich / 250 mg Ivacaftor q12h oder 1000 mg Lumacaftor einmal täglich / 450 mg Ivacaftor q12h bewertet wurde, wurden keine wesentlichen Veränderungen des QTc-Intervalls oder des Blutdrucks beobachtet, was eine fehlende Übertragbarkeit dieser nichtklinischen Ergebnisse auf die klinische Anwendung aufzeigt.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
<p>Off-label-Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren und bei Patienten ohne homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen</p>	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)</b> Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind.</p> <p><b>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b> Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen der <i>F508del</i>-Mutation auf beiden Allelen des <i>CFTR</i>-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen.</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><b>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b> <u>CF-Patienten, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind</u> Lumacaftor/Ivacaftor ist nicht wirksam bei CF-Patienten mit der <i>F508del</i>-Mutation auf einem Allel plus einem zweiten Allel mit einer Mutation, die voraussichtlich zu einer fehlenden CFTR-Produktion führt, oder die <i>in vitro</i> auf Ivacaftor nicht anspricht.</p> <p><u>CF-Patienten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) im <i>CFTR</i>-Gen</u> Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten untersucht, die eine Gating-Mutation (Klasse III) im <i>CFTR</i>-Gen auf einem Allel, mit oder ohne die <i>F508del</i>-Mutation auf dem anderen Allel haben. Da die Ivacaftor-Exposition bei Gabe in Kombination mit Lumacaftor sehr deutlich reduziert ist, sollte Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten nicht angewendet werden.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>	<p>Nicht zutreffend</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit):</b></p> <p><u>Schwangerschaft</u> Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Lumacaftor und Ivacaftor ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, während bei Ivacaftor Wirkungen nur bei mütterseitig toxischen Dosen beobachtet wurden. Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden, sofern der klinische Zustand der Mutter keine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erfordert.</p> <p><u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob Lumacaftor und/oder Ivacaftor und deren Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Lumacaftor und Ivacaftor in die Milch laktierender weiblicher Ratten übergehen. Daher können Risiken für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu beenden ist oder ob auf die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor verzichtet werden soll / die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.</p> <p><u>Fertilität</u> Lumacaftor hatte keine Auswirkungen auf Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Bei Gabe von <math>\leq 100</math> mg/kg/Tag wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.</p> <p><b>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit):</b></p> <p><u>Trächtigkeit und Fertilität</u> Bei oraler Gabe an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenesephase der fetalen Entwicklung in Dosen, die etwa dem 10-Fachen (Exposition gegenüber Ivacaftor und Metaboliten) bzw. 46-Fachen der Ivacaftor-Exposition am Menschen bei therapeutischen Lumacaftor/Ivacaftor-Dosen entsprachen, war Ivacaftor nicht teratogen. In</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>maternaltoxischen Dosen bewirkte Ivacaftor bei Ratten Abnahmen des fetalen Körpergewichts sowie eine Zunahme der Häufigkeit an Variationen bei zervikalen Rippen, hypoplastischen Rippen und welligen Rippen sowie Unregelmäßigkeiten des Sternums, einschließlich Fusionen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.</p> <p>Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag (was zu Expositionen führte, die ungefähr dem 11- bzw. 14-Fachen der Exposition unter der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis der Ivacaftor-Komponente von Orkambi basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten, entsprachen, extrapoliert aus Tag 90-Expositionen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag in der 6-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei dieser Spezies), wenn die Muttertiere vor und während der Frühträchtigkeit damit behandelt wurden. Bei einer Dosierung von <math>\leq 100</math> mg/kg/Tag (mit ungefähr dem 8-Fachen der Exposition unter der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis der Ivacaftor-Komponente von Orkambi basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten, extrapoliert aus Expositionen bei Tag 90 in einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag in der 6-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei dieser Spezies) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Patienten mit einem FEV <sub>1</sub> <40 Prozent des Sollwerts	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b> Respiratorische Ereignisse (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) traten bei der Einleitung der Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie häufiger auf. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> (percent predicted FEV<sub>1</sub>, ppFEV<sub>1</sub>) &lt; 40 Prozent des Sollwerts ist begrenzt und eine zusätzliche Überwachung dieser Patienten wird bei der Einleitung der Behandlung empfohlen. Zur Aufnahme der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit einer aktuellen pulmonalen Exazerbation liegen keine Erfahrungen vor, und es wird davon abgeraten.</p> <p><b>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b> Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten Phase-3-Studien betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Reaktionen (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 26,3 % im Vergleich zu 17,0 % bei Patienten, die ein Placebo erhielten. Die Inzidenz dieser Ereignisse war häufiger bei Patienten mit einem niedrigeren FEV<sub>1</sub> vor Behandlungsbeginn. Bei den Patienten mit einem ppFEV<sub>1</sub> &lt; 70 lag sie bei 29,6 %, bei den Patienten mit einem ppFEV<sub>1</sub> &lt; 40 bei 37,7 %, im Vergleich zu 21,0 % bzw. 21,4 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Etwa drei Viertel der Ereignisse setzten in der ersten Behandlungswoche ein, und bei den meisten Patienten bildeten sich die Ereignisse ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Die meisten Ereignisse waren leicht bis mäßig ausgeprägt, nicht schwerwiegend und führten nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung.</p> <p><b>Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften)</b> Die Phase-3-Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor umfassten 81 Patienten mit ppFEV<sub>1</sub> &lt; 40 zu Baseline. Der Behandlungsunterschied in dieser Untergruppe war mit dem bei Patienten mit ppFEV<sub>1</sub> ≥ 40 beobachteten vergleichbar.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Langzeit-Sicherheit	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen):</b> Die Sicherheitsdaten von Patienten, die in der Rollover-Langzeitstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 3) weitere 24 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, waren ähnlich denen der 24-wöchigen placebokontrollierten Studien.</p> <p><b>Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften):</b> führt aus, dass die Daten zur Sicherheit auf 48 Wochen begrenzt sind. Langzeitdaten zur Sicherheit sind nicht verfügbar.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Sicherheit bei Patienten mit Herzerkrankungen	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Hinweis: Die vorgeschlagenen Maßnahmen beruhen auf theoretischen Risiken, die auf präklinischen Daten beruhen. Die Effekte wurden bei Menschen nicht bestätigt.</p> <p><b>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</b></p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-à-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC<sub>15</sub> von 5,5 µM, im Vergleich zur C<sub>max</sub> (1,5 µM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis für Lumacaftor/Ivacaftor. Jedoch wurde in einer telemetrischen Studie an Hunden mit Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg oder bei EKG-Messungen an Hunden in Studien mit Mehrfachgabe mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag (C<sub>max</sub> nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 µM) keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet. Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg. In einer gründlichen klinischen QT-Studie, in der entweder 600 mg Lumacaftor einmal täglich / 250 mg Ivacaftor q12h oder 1000 mg Lumacaftor einmal täglich / 450 mg Ivacaftor q12h bewertet wurde, wurden keine wesentlichen Veränderungen des QTc-Intervalls oder des Blutdrucks beobachtet, was eine fehlende Übertragbarkeit dieser nichtklinischen Ergebnisse auf die klinische Anwendung aufzeigt.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Anwendung bei Patienten nach Organtransplantation	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b> Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten nach einer Organtransplantation untersucht. Daher wird die Anwendung bei Transplantationspatienten nicht empfohlen.</p> <p><b>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</b> Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit den Immunsuppressiva Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus (eingesetzt nach Organtransplantation) wird nicht empfohlen. Lumacaftor/Ivacaftor wird die Exposition gegenüber diesen Immunsuppressiva reduzieren, was die Wirksamkeit dieser Immunsuppressiva verringern kann. Die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei organtransplantierten Patienten wurde nicht untersucht.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Auswirkungen von Lumacaftor/Ivacaftor auf P-gp-Substrate	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</b>            Ergebnisse von <i>In-vitro</i>-Studien zeigten, dass Lumacaftor das Potential sowohl zur Hemmung als auch zur Induktion von P-gp besitzt. Darüber hinaus ergab eine klinische Studie mit Ivacaftor-Monotherapie, dass Ivacaftor ein schwacher P-gp-Inhibitor ist. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin) die Exposition gegenüber diesen Substraten verändern.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>            Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Potentielle off-target Aktivität von M6-Ivacaftor	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</b>            Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. <i>In vitro</i> und <i>in vivo</i> erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch CYP3A metabolisiert. M1 und M6 sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von Ivacaftor. M1 besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv angesehen. M6 besitzt weniger als ein Fünftel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>            Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Interaktionspotential zwischen Transportern und Lumacaftor und/oder Ivacaftor	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</b>            Ergebnisse von <i>In-vitro</i>-Studien zeigten, dass Lumacaftor das Potential sowohl zur Hemmung als auch zur Induktion von P-gp besitzt. Darüber hinaus ergab eine klinische Studie mit Ivacaftor-Monotherapie, dass Ivacaftor ein schwacher P-gp-Inhibitor ist. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin) die Exposition gegenüber diesen Substraten verändern.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>            Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Potentielles Umweltrisiko	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Packungsbeilage</u></p> <p><b>Abschnitt 5 der Packungsbeilage:</b> Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.</p> <p><b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CYP3A: Cytochrom P450, Enzym-Untergruppe 3A; FEV<sub>1</sub>% Anteil des forcierten expiratorischen Volumens am standardisierten Normalwert in Prozent; P-gp: P-Glycoprotein

Die in Tabelle 3-22 aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor basieren auf der Fachinformation Orkambi® (1) und Abschnitt VI.1.4 (*Summary Table of Risk Minimisation Measures*) des EU-Risk Management Plans (2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der Fachinformation zu Orkambi<sup>®</sup> (1) und
- dem EU-Risk Management-Plan zu Orkambi<sup>®</sup> (2).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
2. Vertex Pharmaceuticals. Risk Management Plan zu Orkambi, Version 1.5W. 2015.