

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Modul 3 C

*Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose)
ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine
der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen
aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N,
S1255P, S549N oder S549R*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
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.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	19
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der zystischen Fibrose.....	24
Tabelle 3-3: <i>In vitro</i> -Wirksamkeit von Ivacaftor auf CFTR-Gatingmutationen.....	25
Tabelle 3-4: Derzeit verwendete pharmakologische Therapien der zystischen Fibrose	27
Tabelle 3-5: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2009 bis 2012.....	30
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-7: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation – Anwendungsgebiet C	33
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-10: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten.....	44
Tabelle 3-11: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der CF.....	45
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente	49
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-16: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente	51
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-19: 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).....	55
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	56
Tabelle 3-21: Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV.....	57
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten GKV für repräsentativ bei CF eingesetzte Medikamente	58

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung 71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen.....	17
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein	20
Abbildung 3: Klinische Organmanifestationen von CF	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinischer Fachgesellschaften
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CF	Zystische Fibrose (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFRD	<i>Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CYP450	Cytochrom P450
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
FIP E	<i>Fédération Internationale Pharmaceutique</i> -Einheiten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>)
IE	Internationale Einheit
IU	<i>International Unit</i>
M1	Hydroxymethylivacaftor
MRHD	<i>Maximum Recommended Human Dose</i>
MW	Mittelwert
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glycoprotein
Ph.-Eur.	Europäisches Arzneibuch
PK	Pharmakokinetik
rhDNase	rekombinante humane Desoxyribonuklease I
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (<i>Standard Error of Mean</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen

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.

Bei Ivacaftor (Kalydeco®) zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung für seltene Leiden (*Orphan Drug*), entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (1, 2). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in dem Falle als durch die Zulassung belegt. Daher müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro innerhalb von 12 Kalendermonaten keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen zu bestimmen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Sämtliche derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind lediglich symptomatische Maßnahmen mit dem Ansatz der Linderung bzw. Kontrolle der mit CF einhergehenden Komplikationen (3-12). Diese bestehen in der individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmten Kombination von (nur teilweise speziell für CF zugelassenen) Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln zur Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome, wie Infektionen, Entzündungen, Obstruktionen der Atemwege durch zähen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas. Daher ist es nicht möglich, eine einzelne oder klar definierte kombinierte pharmakologische Therapieoption als zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Neben der Heil- und Hilfsmittelanwendung sowie Physiotherapie zur Sekretlockerung besteht die einzige nichtmedikamentöse Therapie in der Lungentransplantation, die sich jedoch nur für limitierte Patientenpopulationen eignet und ihre eigenen Risiken vor und nach der Transplantation mit sich bringt (13).

Aufgrund des Fehlens einer spezifischen Therapieoption und in Analogie zu den bereits bewerteten Anwendungsgebieten A und B von Ivacaftor, kann - ungeachtet der Verfahrensbesonderheit eines Arzneimittels für seltene Leiden - *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes C von Ivacaftor benannt werden.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor in der Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R* (Anwendungsgebiet C), erfolgt durch die Darstellung der Ergebnisse des „Part B“ der Zulassungsstudie VX11-770-108 (KIWI) für diese Indikationserweiterung von Ivacaftor.

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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Nutzenbewertung des Kombinations-Arzneimittels Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind bereits am 29.11.2012 *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Vorgangsnummer 2012-B-050) (14).

Der G-BA hat in einem erneuten Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-134) am 25. Februar 2015 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, BSC als von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung des Kombinations-Arzneimittels Lumacaftor/Ivacaftor bestätigt (15).

Zur Indikationserweiterung von Ivacaftor (Anwendungsgebiet C) für die vorliegende Nutzenbewertung fand kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt, da es sich hier um ein Orphan Drug mit einem Umsatz von weniger als 50 Millionen Euro pro Jahr handelt.

Für die Nutzenbewertungen von Ivacaftor zu den Anwendungsgebieten A (zystische Fibrose bei G551D-Gatingmutation) und B (zystische Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen und mithin anerkannt (16, 17).

Es gibt seit der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B keine neuen Zulassungen von Arzneimitteln mit der Indikation „Zystische Fibrose“ oder „Mukoviszidose“, weshalb - speziell auch wegen des kurzen Zeitintervalls seit dieser vorhergehenden Indikationserweiterung für Ivacaftor (Anwendungsgebiet B) - davon ausgegangen wird, dass BSC als die zweckmäßige Vergleichstherapie aus den Anwendungsgebieten A und B weiterhin unverändert gilt.

Das hier dargestellte Anwendungsgebiet C von Ivacaftor ist prinzipiell die Vereinigungsmenge der beiden Anwendungsgebiete A und B – was die indizierten Mutationen im CFTR-Gen betrifft, jedoch hier nicht für Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene Patienten mit CF, sondern für Kinder ab einem Alter von 2 Jahren oder älter, sofern sie weniger als 25 kg Körpergewicht haben. Insofern erscheint es besonders plausibel, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie mit der der früheren Anwendungsgebiete A und B identisch ist.

Die zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor im Anwendungsgebiet C alleinig vorhandene Zulassungsstudie VX11-770-108 (KIWI, Part B) ist jedoch keine

vergleichende Studie. Alle Kinder in der Studie erhielten aber gleichwohl im Studienverlauf über 24 Wochen Ivacaftor zusätzlich zu BSC, die bei den Patienten auch vor Studienbeginn bestand. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor im Anwendungsgebiet C erfolgt deshalb mittels eines Vor-Nach-Vergleichs bezüglich patientenrelevanter Endpunkte dieser Studie. Alle Veränderungen dieser patientenrelevanten Endpunkte, die sich bei diesem Vor-Nach-Vergleich zeigen, bestehen also für Ivacaftor zusätzlich zu einer Weiterbehandlung mit BSC. In diesem Sinne – also nicht im klassischen Sinne einer randomisierten Vergleichstherapie – wird BSC in Modul 4 in die Beurteilung einbezogen.

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.

Ivacaftor besitzt gegenwärtig die Zulassung für folgende Mutationen in dem CFTR-Gen, die in den dazugehörigen Nutzendossiers mit den genannten Anwendungsgebieten dargestellt wurden:

- G551D (Anwendungsgebiet A)
- G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B)

Die beiden genannten Anwendungsgebiete A und B beziehen sich jeweils auf Patienten mit CF ab 6 Jahren.

Der Fokus aller derzeit verfügbaren pharmakologischen Therapieoptionen (außer Ivacaftor) bei der Behandlung der CF ist das Management der Konsequenzen einer verringerten CFTR-Funktion (3-12). Dazu gehören die Kontrolle von Infektionen und Entzündungsreaktionen der Atemwege, die Mobilisierung angestauter, zähflüssiger Sekrete zur Verringerung von Atemwegsobstruktionen (4-9, 11) sowie die Korrektur von Ernährungsdefiziten, die sich aufgrund einer Insuffizienz des Pankreas manifestieren können (3, 10). Allein für Patienten mit der G551D-Gatingmutation - wegen Aktualität der Zulassung für die anderen Gating-Mutationen noch nicht auch für Patienten mit jenen - auf dem CFTR-Gen besteht dagegen eine starke Empfehlung (Empfehlungsstärke A) für die Behandlung mit Ivacaftor aufgrund substanzieller Verbesserungen der Lungenfunktion, der Lebensqualität und der Verringerung pulmonaler Exazerbationen (18).

Die bei Patienten mit CF zur Therapie spezifisch zugelassenen Medikamente beschränken sich dabei auf eine geringe Zahl. Die bakteriziden Antibiotika Tobramycin, Colistin und Aztreonam werden zur Behandlung der CF inhalierbar lokal angewendet und dienen vornehmlich der

Bekämpfung von Besiedelungen der Atemwege mit den Erregern *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia* (6-8).

Die aufgereinigte, rekombinante humane Desoxyribonuklease I (rhDNase), die als Dornase alfa inhaliert wird, führt zu einer selektiven Hydrolyse der im Sputum und Schleim von Patienten mit CF befindlichen DNA, welches wiederum eine Verringerung der Viskosität der betreffenden zähflüssigen Sekrete zu Folge hat (19). Inhaliertes Natriumchlorid führt aufgrund osmotischer Wirkung zu einer Steigerung der Sekretmobilisierung in den unteren Atemwegen bei Schleimverfestigung. Eine vorliegende Pankreasinsuffizienz kann mittels einer Enzyersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen behandelt werden (3, 10).

Die genannten Therapieoptionen sind gegen die Symptome gerichtet, die zwar bei Patienten mit CF auftreten, die aber auch von der Erkrankung losgelöst und aufgrund anderer Ursachen auftreten können, dienen also auch der Behandlung anderer Erkrankungen. So treten die mittels Tobramycin und Aztreonam behandelten Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* nicht nur bei Patienten mit CF auf, sondern auch bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz, z. B. bei Patienten mit Neutropenie, HIV-Infektion, *Diabetes mellitus* oder schweren Verbrennungen (20). Eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas kann sich auch bei akuter Pankreatitis, *Diabetes mellitus* oder aufgrund genetischer Faktoren einstellen, die sich von einer CFTR-Mutation unterscheiden (10). Diese wird ungeachtet der Ursache mit einer Enzyersatztherapie behandelt.

Als nicht-medikamentöse Therapieverfahren werden Physiotherapie und Sport genannt, welche jedoch neben der pharmakologischen Behandlung zusätzlich zum Einsatz kommen (21).

Entsprechend besteht zurzeit keine einzelne, für die zystische Fibrose spezifische medikamentöse Therapieoption. Die symptomatische Behandlung der mit der Krankheit assoziierten Symptome stellt die bestmögliche Therapie der zystischen Fibrose dar (3-12). Diese Strategie mit multiplen, an die individuellen Bedürfnisse der einzelnen Patienten angepassten Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln sowie Physiotherapie wird unter dem Sammelbegriff „*Best Supportive Care*“ (BSC, beste unterstützende Behandlung) zusammengefasst und repräsentiert die einzige verfügbare Vergleichstherapie für Ivacaftor.

Die BSC eignet sich aus folgenden Gründen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Ivacaftor:

1. Bei den dargestellten BSC-Optionen handelt es sich um die Standardbehandlung der zystischen Fibrose. Alle im vorliegenden Abschnitt dargestellten Wirkstoffe verfügen in spezifischen Zusammensetzungen und Darreichungsformen über eine Zulassung zur Behandlung der Symptome der zystischen Fibrose.
2. Bisher bestehen keine Nutzenbewertungen der im Rahmen der BSC verwendeten Arzneimittel durch den G-BA. Mit den Indikationen A und B von Ivacaftor liegen jedoch zwei Nutzenbewertungen vor, in denen die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert wurde (16, 17).
3. Es bestehen zurzeit keinerlei Alternativen zu BSC.

Daher wird auch im vorliegenden Nutzendossier die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Obwohl in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für das Anwendungsgebiet C (im Modul 4 dieses Nutzendossiers) ausschließlich Ergebnisse der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie VX11-770-108 (Part B der Studie) einfließen, ist das zusätzliche Argument der Übertragbarkeit der Evidenz aus den Anwendungsgebieten A und B, für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens – zusätzlich zur gesetzlich fixierten Verfahrensweise der Nutzenbewertung in diesem Kontext eines Arzneimittels für seltene Leiden – heranzuziehen.

Vom G-BA wurde der Zusatznutzen von Ivacaftor in den Anwendungsgebieten A und B festgestellt (16, 17). Da für das Anwendungsgebiet C die gleichen Mutationen im CFTR-Gen in Betracht kommen, wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier im Anwendungsgebiet C Kleinkinder mit CF ab 2 Jahren einbezogen sind und es als allgemein akzeptiert gilt, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren.

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 von Ivacaftor für das Anwendungsgebiet C wurde der aktuellen Fachinformation entnommen (22). Die Angaben zum Orphan Drug Status entstammen der Orphan Designation der EMA (2). Die allgemeinen Ausführungen zu Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden entstammen der entsprechenden EU-Richtlinie (1) und dem SGB V.

Die Quellen nach zugelassenen und empfohlenen Therapien zur Behandlung von CF sind mittels einer Handrecherche zur Erkrankung ermittelt worden. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die Standardtherapie in Form der BSC ermittelt. Daraus ging hervor, dass Ivacaftor die einzige auch in Deutschland zugelassene kausale Therapie bei CF darstellt.

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. Europäisches Parlament Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000:L18/1-5.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
4. Bell, SC, Robinson, PJ. Cystic Fibrosis - Standards of Care, Australia. Fitzgerald DA, editor. Sydney 2008.
5. Doring, G, Hoiby, N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros. 2004;3(2):67-91.
6. Flume, PA, O'Sullivan, BP, Robinson, KA, Goss, CH, Mogayzel, PJ, Jr., Willey-Courand, DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(10):957-69.
7. Flume, PA, Robinson, KA, O'Sullivan, BP, Finder, JD, Vender, RL, Willey-Courand, DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. Respir Care. 2009;54(4):522-37.
8. Heijerman, H, Westerman, E, Conway, S, Touw, D, Doring, G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. J Cyst Fibros. 2009;8(5):295-315.
9. Kerem, E, Conway, S, Elborn, S, Heijerman, H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros. 2005;4(1):7-26.
10. Mössner, J, Keim, V. Treatment with pancreatic enzymes. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(34-35):578-682.
11. Royal Brompton & Harefield NHS Trust. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 5th ed 2014.
12. 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].
13. Braun, AT, Merlo, CA. Cystic fibrosis lung transplantation. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(6):467-72.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2012-B-050). 2012.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
16. 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. 2013.
17. 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.

18. Mogayzel, PJ, Jr., Naureckas, ET, Robinson, KA, Mueller, G, Hadjiliadis, D, Hoag, JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-9.
19. Davies, JC, Alton, EW, Bush, A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007;335(7632):1255-9.
20. Todar, K. 2014. Online Textbook of Bacteriology; Abrufbar unter: <http://www.textbookofbacteriology.net/> [Zugriff am: 24.04.2015].
21. Schwarz, C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie.* 2013;31:80-8.
22. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco 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 (CF; auch: Mukoviszidose) 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). Von einer Gating-Mutation (Klasse III-Mutation) sind in Europa ungefähr 4 % aller CF-Patienten betroffen, wobei die Prävalenz der Klasse III-Mutationen und von CF im Allgemeinen nach geografischem Standort und ethnischer Herkunft variiert (3). Ursache der Erkrankung ist eine vorliegende Mutation im CFTR-Gen, die zu einer Fehlfunktion der Chloridkanäle in den Epithelzellen führt. Dadurch kommt es unter anderem in Lunge und Bauchspeicheldrüse zur Bildung zähflüssiger Sekrete, die zur Funktionseinschränkung bis hin zum Funktionsverlust und letztendlich zu verminderter Lebenserwartung führen (4). Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung steht für pädiatrische CF-Patienten aus dem hier relevanten Anwendungsgebiet C mit einer der Gating-Mutationen im CFTR-Gen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R keine kurative Therapie zur Verfügung.

Pathophysiologie der CF

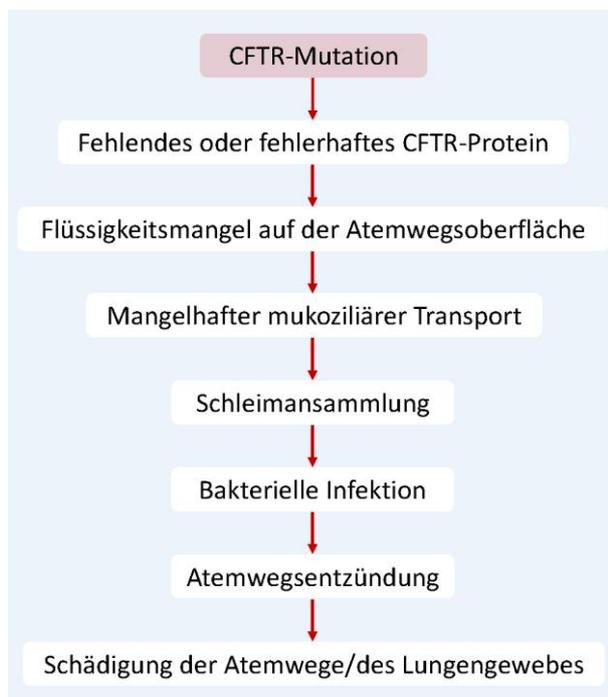
CF wird durch Defekte im CF *Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Protein verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen. Das CFTR-Gen codiert ein Protein aus 1480 Aminosäuren und stellt einen cAMP-regulierten Chlorid-Kanal aus der Klasse der ABC-Transporter dar. Das CFTR-Protein ist für 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 Chlorid- und anderen Ionen und es kommt zu pathologischen Veränderungen und Funktionsverlust großer exokriner Drüsen und von Organen wie Atemwege, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane (8).

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 wird dem Extrazellulärraum Wasser entzogen. Der Flüssigkeitsfilm außerhalb der Zelle wird dadurch trockener, verfestigt sich und wird zu zähem Schleim. In der Folge kommt es zu Obstruktionen mit Funktionsausfall und struktureller Schädigung der Organe bzw. zu chronischen, rezidivierenden und auch infektiösen Entzündungen, die ebenfalls zur Mangelfunktion und zum Funktionsausfall der entsprechenden Organe führen können (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, Bronchiektasien, 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 (9). Durch die Veränderungen im Pankreas werden auch die endokrinen Drüsen geschädigt, so dass daraus zusätzlich ein Diabetes mellitus entstehen kann (8).

Im **Magen-Darm-Trakt** kommt es durch die Pankreasinsuffizienz zu Verdauungsstörungen. Durch Störungen der Wasser- und Salz-Regulation und dem 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 (10), bereits bei Neugeborenen kommt es häufig zum Mekoniumileus (11, 12).

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 (13). Das betrifft ungefähr 5-7 % aller CF-Patienten (14).

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 (15). 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)) (16). Dadurch bedingt tritt bei Männern mit Mutationen im CFTR-Gen häufiger eine Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) auf (17).

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 (18, 19). Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken (20).

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute ungefähr 2.000 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (21, 22), die in 6 verschiedenen Mutationsklassen, auf Basis ihrer Wirkung auf das CFTR-Protein, zusammengefasst werden (20, 22). Alle Mutationsklassen beeinträchtigen dabei den Chlorid-Ionentransport in den Epithelzellen. Klasse I stellt die Nonsense-Mutationen dar, wodurch kein vollständiges CFTR-Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II Mutationen 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

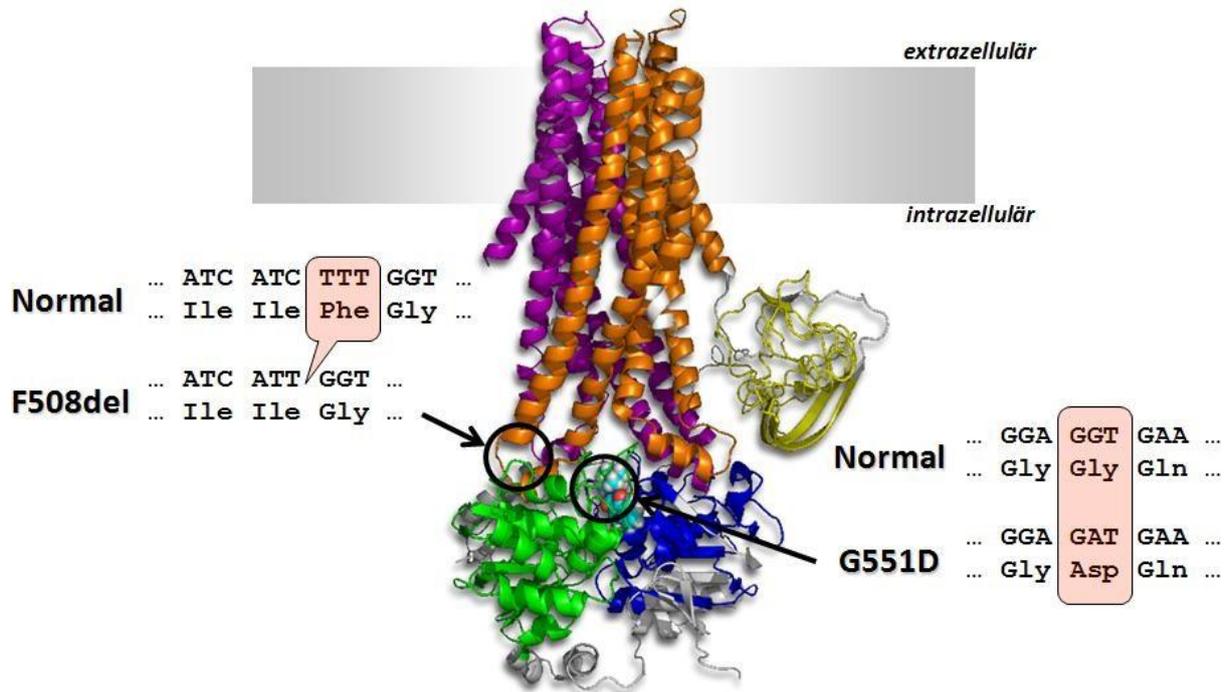
Art des Mangels	Mutations-Klasse (Mutations-Beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	I (R553X, G542X, 1717-1G A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, ein Chloridtransport findet nicht statt
	II (F508del, N1303K, I507del)	CFTR-Protein wird nicht korrekt verarbeitet und transportiert	wenig oder kein CFTR-Protein gelangt an die Zelloberfläche, der Chloridtransport ist gestört
	V (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
	VI (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	III (G551D, G551S)	gestörte Regulation und Aktivierung des CFTR-Ionenkanals	die Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, das Chlorid kann nicht korrekt transportiert werden
	IV (R347H, R117H, R334W)	gestörte Ionenleitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	der Chloridtransport ist beeinträchtigt

Quellen: (22, 23)

Klasse III-Mutationen haben Aminosäuresubstitutionen innerhalb der Nukleotidbindedomänen (NBD) des CFTR-Proteins (24, 25) zur Folge. Bei der Gating-Mutation G551D ist beispielsweise die Aminosäure Glycin durch Asparaginsäure ersetzt (siehe Abbildung 2).

NBDs binden und hydrolysieren Adenosintriphosphat (ATP) und ermöglichen damit die Öffnung (das Gating) des CFTR-Ionenkanals für den Transport von Chlorid und anderen Ionen (25). Aufgrund der Aminosäuresubstitution werden ATP-Bindungsstellen in den NBD und Phosphorylierungsstellen in der R-Domäne (Regulator-domäne; verbindet die NBD) gestört, was einen Verlust der Kanal-Aktivierung durch ATP zur Folge hat (26).

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



Quelle: (27)

Unter den Mutationen, die einen Gatingdefekt des CFTR-Proteins zur Folge haben, ist G551D diejenige mit der höchsten Prävalenz (28). Die weiteren bisher bekannten Gatingmutationen (außer G551D) kommen in der Bevölkerung nur äußerst selten vor (18). Die Mutationen der Klasse III und IV haben im Gegensatz zu Mutationen der Klassen I und II keinen relevanten Einfluss auf die Menge der membranständigen CFTR-Kanäle (6). Bei den Gating-Mutationen der Klasse III ist die Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals verringert, wodurch der Chloridtransport eingeschränkt ist.

Klinisches Bild der zystischen Fibrose, insbesondere bei Gating-Mutationen und in sehr jungem Alter

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 Symptome, bei anderen Mutationen können schwerwiegende Symptome auftreten, welche letztendlich zum Tod führen können (29).

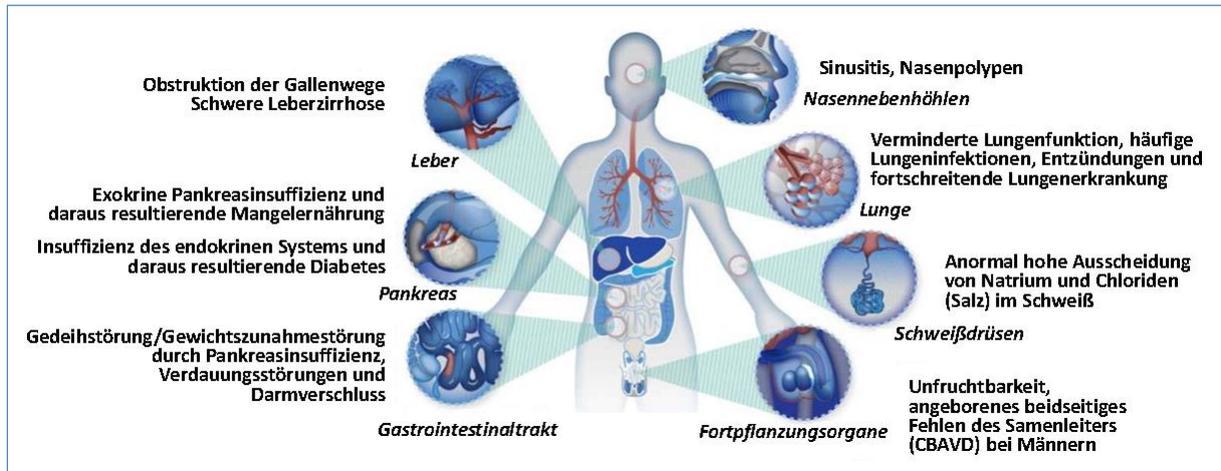
Gerade bei sehr jungen Kindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet C) sind Pankreasdysfunktion (30) und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus (31-33) die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF, aber auch eingeschränkte Lungenfunktion (34, 35) und Lebererkrankung (36) sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent. Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus verbunden (37, 38). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und –Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (31, 39). Da der *Body Mass Index* (BMI) per se auch mit der Lungenfunktion (FEV_1) korreliert ist (40), profitieren Kinder, die einen besseren Gewichtszugewinn aufweisen auch von daher bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (8, 41) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z.B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose.

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen im Vordergrund. Bereits intrauterin kann die pankreatogene Maldigestion und intestinale Dysfunktion zu einem Mekoniumileus führen, welcher bei etwa 15 % der Neugeborenen mit CF auftritt und häufig mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist (8, 12). Das Krankheitsbild von CF wird schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge und eine Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) dominiert (35, 42). Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen dabei wesentlich die Lebensqualität und -erwartung von CF-Patienten (43). Ungefähr 90 % aller CF-Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf, pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache. Bei über 40 % aller CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei diese mit dem Alter zunimmt. Über 30 % aller CF-Patienten leiden unter Asthma. Bei über 60 % der CF-Patienten liegt eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor, ungefähr 15 % aller CF-Patienten weisen hepatobiliäre Komplikationen, wie z. B. Gallensteine auf (44).

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

Abbildung 3: Klinische Organmanifestationen von CF

Quelle: (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 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 unauffällig (42). 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 FEV₁% des Normwertes (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) anerkannt, ebenso als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität. FEV₁ ist als bedeutsamer Prädiktor für das Patientenüberleben (45) anhand verschiedenster Modelle bestätigt (11, 46-49). Die *European Medicines Agency* (EMA) empfiehlt zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF, FEV₁% als primären Endpunkt, weil FEV₁ den stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität darstellt (50). 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 (51).

Die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen nimmt mit der Progression der Lungenerkrankung zu (48, 52-54). Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (55) und einer frühen Mortalität assoziiert (52, 56). Dabei sind die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht

mehr vollständig reversibel (57). Anhand des FEV₁% lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patienten solche Exazerbationen das 5-Jahres-Überleben zusätzlich verkürzen (48). Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das 1-Jahres-Überleben erheblich verkürzen (52).

Die CF geht oft mit einem schlechteren **körperlichen Wachstum** und einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher (9): 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 (58). 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 vom CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße (59). Eine **Gedeihstörung** mit verringertem 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 (60).

Auch die **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 (61, 62), CF assoziierte Lebererkrankung (CFLD) (63) und CF assoziierter Diabetes (CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern sind teilweise unklar (16, 63). Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der zystischen Fibrose

Klinisches Bild	Prävalenz	Beginn
Darmverschluss und Mekonium-Ileus	Mekonium-Ileus: 11-20 % (12, 64) Distales Darmverschluss-Syndrom: 15 % (64)	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	CBAVD : bei ca. 97 % (16)	Säuglingsalter
Pankreasinsuffizienz	Bis zu 85 % (65)	Säuglingsalter, Kindheit
Lebererkrankung	27-35 % (66, 67)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5 %, Osteopenie: 38 % (68)	Jugend/Erwachsenenalter
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50 % im Alter von 30 Jahren (48)	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

Ivacaftor ist der erste CFTR-Modulator, der eine gezielte Verbesserung der CFTR-Funktion mit einem klinischen Nutzen für CF-Patienten mit einer Gatingmutation im CFTR-Gen erreicht. Zu den bekannten Gatingmutationen zählen die Mutationen mit den Bezeichnungen G178R, S549N, S549R, G551S, G551D, G970R, G1244E, S1251N, S1255P und G1349D. Dabei handelt es sich um Punktmutationen, die sich auf die Gatingfähigkeit des CFTR-Proteins auswirken (69-74). Bei Patienten mit diesen Mutationen erhöht Ivacaftor die Wahrscheinlichkeit, dass sich der CFTR-Kanal im offenen Zustand befindet. Dadurch kann der Transport von Chloridionen *in vitro* signifikant bis auf das 1.000-fache des Ausgangswertes gesteigert werden (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: *In vitro*-Wirksamkeit von Ivacaftor auf CFTR-Gatingmutationen

Mutation	Chloridtransport über den CFTR-Kanal				Vielfaches der Baseline-Aktivität
	Baseline (% normal)		Mit Ivacaftor (% normal)		
	MW	SEM	MW	SEM	
G551D	1,0	0,5	55,3	6,3	55,3
G178R	2,9	0,5	87,2	8,2	30,1
S549N	1,6	0,4	95,7	6,5	59,8
S549R	0,02	0,0	21,0	6,1	1.050,0
G551S	9,7	0,7	157,6	8,2	16,2
G970R	1,6	0,6	48,8	9,8	30,5
G1244E	0,3	0,1	38,9	2,2	129,7
S1251N	3,9	0,7	98,2	8,6	25,2
S1255P	0,8	0,3	58,5	12,9	73,1
G1349D	1,7	0,5	79,3	4,1	46,7

MW – Mittelwert; SEM – Standardfehler des Mittelwertes (*standard error of the mean*)

Quelle: (75)

Eine konsistente, klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der CF-Symptomatik wurde bei Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren mit der Mutation G551D und bei Patienten mit 8 weiteren Gatingmutationen in Phase III-Studien nachgewiesen (76, 77). Ivacaftor wurde bei diesen Patienten vom G-BA jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen zuerkannt (Anwendungsgebiet A (78) und Anwendungsgebiet B (79)).

Klinische Daten zu pädiatrischen CF-Patienten mit einer Klasse III-Mutation liegen bisher kaum vor. Wichtige Daten lieferte hier die Ivacaftor-Zulassungsstudie von Vertex (VX11-770-108, KIWI), die im „Part B“ 34 CF-Patienten im Alter von 2-5 Jahren mit bestimmten Gating-Mutationen einschloss. Die Charakteristika der Studienpopulation zeigt wie erwartet, dass viele Kleinkinder bereits typische CF-Symptome aufwiesen, wie z. B. Pankreasinsuffizienz (91 %), gastroösophageale Reflux-Krankheit (32 %) und Verstopfung (27 %) (80). Dies illustriert die schwere Krankheitslast dieser Kleinkinder, die die Zielpopulation für dieses Nutzendossier sind.

Gemäß der Fachinformation von Kalydeco® - Anwendungserweiterung für Kinder (81) -, Anwendungsgebiet C, ist Ivacaftor als Granulat-Formulierung angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren und einem Gewicht unter 25 kg mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Innerhalb dieses Anwendungsgebietes bestehen keine Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Damit entspricht die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet C exakt der Indikation von Ivacaftor.

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. CF-Patienten leiden häufig an einer multiplen, schweren und progredienten Organdysfunktion, die hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, schon bei Kleinkindern typische CF-Symptome zeitigt, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert (5, 82). Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten.

Derzeitige Therapieoptionen

Das Ziel der derzeit verfügbaren Therapieoptionen bei CF-Patienten ist es, 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 (83-85).

Tabelle 3-4 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien gemäß der *Best Practice* Leitlinien der *European Cystic Fibrosis Society* (85). Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe (86-89). 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 (90, 91). Eine vergleichsweise geringe Zahl an empfohlenen pharmakologischen Behandlungsoptionen 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 3-4: Derzeit verwendete pharmakologische Therapien der zystischen Fibrose

Therapie	Beispiele	Wirkweise
Mit Indikation bei zystischer Fibrose		
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert (85, 89)	Tobramycin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert (92)	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme (85)	Pankreatin, Pankreaslipase	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
Ohne Indikation bei zystischer Fibrose		
Bronchodilatoren (89, 93)	Salbutamolsulfat	β_2 -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert (94)	3-7 %-iges NaCl	Inhaliertes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika (95)	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika (96)	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 (31).

Aufgrund der bisher zur Verfügung stehenden nicht befriedigenden Therapieansätze beträgt das Alter im Todesfall bei CF-Patienten derzeit im Median nur 27,5-35,1 Jahre (2, 97-99). 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 Überlebenszeit von 40,0-50,9 Jahren (2, 97-99).

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 (90, 91). So zeigen sich negative Auswirkungen sowohl im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der 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*, HRQoL) (100, 101). Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) (102), einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche, die Lebensqualität von Patienten mit CF reduzierende Faktoren (103). Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (104). Infolgedessen werden Depressionen bei CF-Patienten (104) und deren Pflegepersonen (105) konsistent häufiger verzeichnet als in der Allgemeinbevölkerung.

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der an CF leidenden Patienten, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für wirksamere Therapieoptionen gegen diese Krankheit. Versuche, den zugrunde liegenden Defekt mittels Gentherapie zu korrigieren, sind bisher fehlgeschlagen (106).

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 zystischen Fibrose 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 (79). Ebenso wurde der analoge Bericht aus dem Jahre 2011 für die Nutzenbewertung von Ivacaftor - Anwendungsgebiet A - vom G-BA als valide Quelle anerkannt (107).

Von den zum Anwendungsgebiet C gehörigen Gating-Mutationen sind im Berichtsband jedoch nur die Häufigkeiten der Allele mit der G551D- und der S549N-Mutation numerisch aufgeführt (2). Alle anderen Mutationen im Anwendungsgebiet C kommen also zu selten vor, um dort überhaupt aufgeführt zu werden.

Aus den verfügbaren Angaben lässt sich jedoch nicht ableiten, wie viele Kleinkinder innerhalb des Anwendungsgebietes C im Register bekannt sind. Es ergibt sich die zusätzliche Schwierigkeit, dass die genaue Definition des Anwendungsgebietes C (Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*) so aus dem Register nicht zuverlässig direkt abgefragt werden kann.

Es wird stattdessen im Folgenden mit der Anzahl der Kleinkinder mit CF gearbeitet, die die genannten Gating-Mutationen haben und 2 bis 5 Jahre alt sind. Die Anzahl der Kinder, die 6 Jahre oder älter sind und weniger als 25 kg Körpergewicht haben, wird als sehr gering eingeschätzt. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass es in einer vermuteten ähnlichen Anzahl auch Kinder im Alter von bis zu 5 Jahren geben wird, die bereits ein höheres Körpergewicht als 25 kg haben. Dadurch kann angenommen werden, dass sich diese beiden Fehler (Unter- und Überschätzung der gesuchten Patientenzahl in der Indikation) ausgleichen und die Patientenzahl in der Indikation durch die beschriebene Näherung gut und unverzerrt geschätzt werden kann.

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 genetische Erkrankung, 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 „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ 2012 für die Jahre 2009 bis 2012 (siehe Tabelle 3-5) die Prävalenz in den nächsten Jahren insgesamt als weitgehend stabil erweisen dürfte (2).

Es ist bei den Angaben in Tabelle 3-5 auch zu berücksichtigen, dass in den dargestellten Jahren auch noch Effekte einer „Nachregistrierung“ von älteren Patienten hineinspielen. Außerdem sind die Zahlen in Tabelle 3-5 jeweils nur mit einer relativen Häufigkeit von ca. 0,2 % dem Anwendungsgebiet C zuzuordnen (siehe Tabelle 3-7), so dass selbst ein geringer angenommener Anstieg der Gesamtprävalenz letztlich zu vernachlässigbaren Steigerungen der absoluten Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet C über die kommenden Jahre führen würde. Deshalb wird die relevante Gesamt-Patientenzahl als für die kommenden 5 Jahre als konstant angenommen.

Tabelle 3-5: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2009 bis 2012

Patienten zum Stichtag¹ im deutschen Mukoviszidose-Register	2009	2010	2011	2012
Gesamt-Patientenzahl im Register	7978	8362	8661	9058
Anzahl zum Stichtag ¹ bereits verstorbener Patienten	771	807	943	1016
Anzahl zum Stichtag ¹ bekannter lebender CF-Patienten (Anzahl prävalenter Patienten)	7207	7555	7718	8042

¹ 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 3-6 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). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kalydeco Granulat zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> oder <i>S549R</i>	18	16

Da die Angaben in Tabelle 3-6 jeweils exakt bekannte Patientenzahlen bzw. konservative Angaben im Sinne eines größtmöglichen Wertes sind (siehe Begründung bzw. Herleitung im nächsten Absatz), werden in der Tabelle keine zusätzlichen Unsicherheitsbereiche angegeben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 weiter oben ausgeführt, sind im aktuellsten Berichtsband des deutschen Mukoviszidose-Registers bezüglich der zum Anwendungsgebiet C gehörigen Gating-Mutationen nur die Häufigkeiten der Allele mit der *G551D*- und der *S549N*-Mutation numerisch aufgeführt (2). Alle anderen Mutationen im Anwendungsgebiet C kommen zu selten vor, um dort separat aufgeführt zu werden

Aus den verfügbaren Angaben lässt sich damit nicht ableiten, wie viele Kleinkinder innerhalb des Anwendungsgebietes C im Register bekannt sind. Es ergibt sich die zusätzliche Schwierigkeit, dass die genaue Definition des Anwendungsgebietes C (Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*) so aus dem Register nicht zuverlässig direkt abgefragt werden kann. Es wird stattdessen im Folgenden mit der Anzahl der Kleinkinder mit CF weiter gearbeitet, die die genannten Gating-Mutationen haben und 2 bis 5 Jahre alt sind. Die Anzahl der Kinder, die 6 Jahre oder älter sind und weniger als 25 kg Körpergewicht haben, wird als sehr gering eingeschätzt. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass es in einer vermuteten ähnlichen Anzahl auch Kinder im Alter von bis zu 5 Jahren geben wird, die bereits ein höheres

Körpergewicht als 25 kg haben. Dadurch kann angenommen werden, dass sich diese beiden Fehler (Unter- und Überschätzung der gesuchten Patientenzahl in der Indikation) ausgleichen und die Patientenanzahl in der Indikation durch die beschriebene Näherung gut und unverzerrt geschätzt werden kann.

Um die Anzahl der Kleinkinder im – wie beschrieben approximierten – Indikationsgebiet C zu erhalten, wurde im März 2015 im Auftrag von Vertex eine spezielle Auswertung durch das Mukoviszidose-Institut auf Basis der mit der Grundlage des aktuellsten Berichtsbandidentischen Registerdaten des Jahres 2012 (Stand der Daten: 22.8.2013) vorgenommen. Diese Analyse ergab, dass insgesamt 14 Kleinkinder mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren im Register erfasst sind, die eine der relevanten Gating-Mutationen haben: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (108). 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 (109).

Damit beträgt der Anteil der Patienten in der Zielpopulation an allen getesteten CF-Patienten 0,21 %. Extrapoliert man die Anzahl der Patienten der Zielpopulation unter Berücksichtigung des Anteils der genotypisierten Patienten auf die Gesamtzahl der im Mukoviszidose-Register bekannten und noch lebenden Patienten, so ergibt sich eine Maximalzahl von möglichen Patienten der Zielpopulation in Deutschland von 18 Patienten.

Für die hier relevante Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass in diesem Altersbereich generell keine Organtransplantationen vorgenommen werden, so dass diesbezüglich keine Reduktion der bis hierher ermittelten Patientenzahlen erforderlich ist (Behandlung mit Ivacaftor wird bei Patienten mit erfolgter Organtransplantation ausdrücklich nicht empfohlen (81)).

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten in der Zielpopulation im Alters- bzw. Gewichtsbereich, die gesetzlich krankenversichert sind, wird die Annahme getroffen, dass der Anteil der Personen an der Gesamtbevölkerung, die 2 Jahre oder älter sind und weniger als 25 kg Körpergewicht haben dem analogen Anteil an Personen, die gesetzlich krankenversichert sind, entspricht. Diese Annahme ist zur Ableitung der Patientenzahl im Bereich der GKV erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Alters- bzw. Gewichtsbereichs detaillierte Verteilung der Patienten im Bereich der GKV nicht zugänglich ist.

Unter Anwendung des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung Deutschlands (86,69 % (110, 111)) ergibt sich eine (aufgerundete) Prävalenz von 16 GKV-Patienten in der Zielpopulation für Deutschland. Der Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation – Anwendungsgebiet C

Rechenschritt	Ergebnis
Anzahl der Patienten ≥ 2 Jahre die weniger als 25 kg wiegen [§] mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R (108)	14
Anteil der Patienten ≥ 2 Jahre die weniger als 25 kg wiegen [§] mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R an allen lebenden und genotypisierten Patienten im Mukoviszidose-Register (109) (14 / 6.532)	0,21 %
Extrapolierte Prävalenz im Gesamtkollektiv der im Mukoviszidose-Register lebenden Patienten (2) (8.042 x 0,0021)	18[#]
Davon 86,2 % GKV-Versicherte (110, 111) (= 18 x 0,8669) ^{&}	16[#]

[§] approximiert durch die Anzahl der Patienten 2 bis 5 Jahre mit den genannten Gating-Mutationen

[#] aufgerundet

[&] Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen 2 bis 5 Jahre an der Gesamtbevölkerung (111) identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten 2 bis 5 Jahre an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (110).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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
Ivacaftor	Kinder mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	nicht quantifizierbar – zwischen geringem und beträchtlichem Zusatznutzen (mit Tendenz zu beträchtlichem Zusatznutzen)	16

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 mit einer Gating-Mutation auf dem CFTR-Gen, die von der Zulassung von Ivacaftor im Anwendungsgebiet C erfasst sind, von einer Behandlung mit Ivacaftor profitieren werden (siehe Abschnitt 3.2.1, Abschnitt 3.2.2, Abschnitt 3.2.3 sowie Abschnitt 3.2.4). Daher wird von 16 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 sind mittels einer Handrecherche im August 2015 zu der Krankheit ermittelt worden. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen.

Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die Standardtherapie in Form der BSC ermittelt (siehe Abschnitt 3.1.3). Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren auf aktuellen Daten der Qualitätssicherung Mukoviszidose bzw. den weiteren in diesem Abschnitt zitierten öffentlich zugänglichen Quellen.

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. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut, 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. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8(1):50-9.
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. Bronstein, MN, Sokol, RJ, Abman, SH, Chatfield, BA, Hammond, KB, Hambidge, KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1992;120(4 Pt 1):533-40.
10. 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.
11. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1997;41(2):161-5.
12. 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.
13. Colombo, C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(6):529-36.
14. Wilschanski, M, Durie, PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut.* 2007;56(8):1153-63.
15. Hodges, CA, Palmert, MR, Drumm, ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology.* 2008;149(6):2790-7.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. McKone, EF, Goss, CH, Aitken, ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1441-7.
20. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(2):117-33.
21. Cystic Fibrosis Mutation Database. Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/app> [Zugriff am: 20.04.2015].
22. 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.
23. 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.
24. Bompadre, SG, Li, M, Hwang, TC. Mechanism of G551D-CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) potentiation by a high affinity ATP analog. *J Biol Chem*. 2008;283(9):5364-9.
25. Hwang, TC, Sheppard, DN. Gating of the CFTR Cl⁻ channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerisation. *J Physiol*. 2009;587(Pt 10):2151-61.
26. Mickle, JE, Cutting, GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med*. 1998;19(3):443-58, v.
27. Kim, SJ, Skach, WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Front Pharmacol*. 2012;3:201.
28. Bompadre, SG, Sohma, Y, Li, M, Hwang, TC. G551D and G1349D, two CF-associated mutations in the signature sequences of CFTR, exhibit distinct gating defects. *J Gen Physiol*. 2007;129(4):285-98.
29. 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.
30. O'Sullivan, BP, Baker, D, Leung, KG, Reed, G, Baker, SS, Borowitz, D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(4):808-12 e1.
31. 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.
32. Lai, HJ, Shoff, SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):161-6.
33. Marcus, MS, Sondel, SA, Farrell, PM, Laxova, A, Carey, PM, Langhough, R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(3):578-85.
34. Ramsey, BW, Davies, J, McElvaney, NG, Tullis, E, Bell, SC, Drevinek, P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72.
35. 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.
36. Leeuwen, L, Fitzgerald, DA, Gaskin, KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):69-74.

37. Powers, SW, Jones, JS, Ferguson, KS, Piazza-Waggoner, C, Daines, C, Acton, JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116(6):1442-50.
38. Yen, EH, Quinton, H, Borowitz, D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(3):530-5 e1.
39. Collins, MS, Abbott, MA, Wakefield, DB, Lapin, CD, Drapeau, G, Hopfer, SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(7):648-55.
40. Zemel, BS, Jawad, AF, FitzSimmons, S, Stallings, VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000;137(3):374-80.
41. Pillarisetti, N, Williamson, E, Linnane, B, Skoric, B, Robertson, CF, Robinson, P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):75-81.
42. Grasemann, H, Ratjen, F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-57.
43. Koch, C, Hoiby, N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis*. London, UK: European Medicines Agency; 2008.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. 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.
56. Newton, TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
57. Stenbit, AE, Flume, PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):442-7.
58. Pencharz, PB, Durie, PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19(6):387-94.
59. 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.
60. 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.
61. Quinton, PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
62. Rowe, SM, Miller, S, Sorscher, EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
63. 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.
64. Strausbaugh, SD, Davis, PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):279-88.
65. Nousia-Arvanitakis, S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29(2):138-42.
66. 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.
67. Lindblad, A, Glaumann, H, Strandvik, B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8.
68. 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.
69. Anderson, MP, Welsh, MJ. Regulation by ATP and ADP of CFTR chloride channels that contain mutant nucleotide-binding domains. *Science*. 1992;257(5077):1701-4.
70. Bobadilla, JL, Macek, M, Jr., Fine, JP, Farrell, PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19(6):575-606.
71. Castellani, C, Cuppens, H, Macek, M, Jr., Cassiman, JJ, Kerem, E, Durie, P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179-96.
72. Illek, B, Zhang, L, Lewis, NC, Moss, RB, Dong, JY, Fischer, H. Defective function of the cystic fibrosis-causing missense mutation G551D is recovered by genistein. *Am J Physiol*. 1999;277(4 Pt 1):C833-9.
73. Seibert, FS, Jia, Y, Mathews, CJ, Hanrahan, JW, Riordan, JR, Loo, TW, et al. Disease-associated mutations in cytoplasmic loops 1 and 2 of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator impede processing or opening of the channel. *Biochemistry*. 1997;36(39):11966-74.

74. Seibert, FS, Linsdell, P, Loo, TW, Hanrahan, JW, Riordan, JR, Clarke, DM. Cytoplasmic loop three of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator contributes to regulation of chloride channel activity. *J Biol Chem.* 1996;271(44):27493-9.
75. Yu, H, Burton, B, Huang, CJ, Worley, J, Cao, D, Johnson, JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):237-45.
76. Davies, JC, Wainwright, CE, Canny, GJ, Chilvers, MA, Howenstine, MS, Munck, A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(11):1219-25.
77. Vertex Pharmaceuticals. Clinical Study Report (Protocol VX12-770-111) - A Phase 3, Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study With an Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D-CFTR Gating Mutation. 2013.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ivacaftor. 2012.
79. 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.
80. Vertex Pharmaceuticals. Clinical Study Report (Protocol VX05-770-108) - A Phase 3, 2-Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gating Mutation. 2012.
81. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
82. Davies, JC, Alton, EW, Bush, A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007;335(7632):1255-9.
83. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
84. 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].
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.

89. Müller, FM. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
90. 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.
91. 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.
92. Jones, AP, Wallis, C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD001127.
93. Schwarz, C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31:80-8.
94. 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.
95. Konstan, MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):567-73.
96. 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.
97. 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].
98. 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 [Zugriff am: 14.09.2015].
99. 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].
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Davies, JC, Alton, EW. Gene therapy for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(6):408-14.

107. 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. 2013.

108. Mukoviszidose Institut. Interim Report - Part 2. 2015.

109. 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 [Zugriff am: 28.01.2015].

110. BMG. 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, Stand Juni 2015; Abrufbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf [Zugriff am: 12.08.2015].

111. 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 [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 3-9 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 3-9: 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)
Ivacaftor (Kalydeco®) 75 mg	Patienten ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 14 und < 25 kg mit zystischer Fibrose mit einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	Oral: 2-mal täglich einen Beutel mit 75 mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365
Ivacaftor (Kalydeco®) 50 mg	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 14 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose mit einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	Oral: 2-mal täglich einen Beutel mit 50 mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Kein einheitlicher Behandlungsmodus (siehe Text)	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus von Ivacaftor

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

Kinder ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht

Kinder unter 14 kg Körpergewicht

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis).

Kinder mit einem Körpergewicht von 14 bis unter 25 kg

Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis).

Behandlungsmodi für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Best Supportive Care)

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor 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. Bei vielen CF-Patienten besteht zudem eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Zudem wird Untergewicht oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden ebenfalls dauerhaft über das ganze Jahr hin angewendet. Unter den zuvor genannten Therapieoptionen sollen manche Medikamente erst ab einem Alter von 6 Jahren angewendet werden, diese werden im Folgenden aufgrund ihrer Zulassung im Indikationsgebiet der CF trotzdem aufgelistet.

In Tabelle 3-10 sind die in diesem Zusammenhang ausgewählten, repräsentativen Beispiele für die verschiedenen Medikamente aufgeführt, die bei CF-Patienten zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden.

Tabelle 3-10: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten

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

Tabelle 3-11 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 3-11: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der CF

Bezeichnung des im Rahmen der <i>Best Supportive Care</i> 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 ≥ 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 (6)			

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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
Ivacaftor (Kalydeco®) 75 mg	Patienten ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 14 und <25 kg mit zystischer Fibrose mit einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	Oral: 2-mal täglich einen Beutel mit 75 mg Ivacaftor	365
Ivacaftor (Kalydeco®) 50 mg	Patienten ab 2 Jahren und weniger als 14 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose mit einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	Oral: 2-mal täglich einen Beutel mit 50 mg Ivacaftor	365
Best Supportive Care			
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 (6)			

Die zystische Fibrose ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit chronischen Symptomen, die bis heute mit keinem bestehenden Therapieansatz heilbar ist. Im Gegensatz zu den bis dato auf dem Markt verfügbaren Medikamenten setzt 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 Ivacaftor keine Heilung der zystischen Fibrose dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelnes, jährliches Behandlungsintervall zu beschreiben. Tabelle 3-12 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 3-13 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 3-13: 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)
Ivacaftor (Kalydeco®) 75 mg	Patienten ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 14 und <25 kg mit zystischer Fibrose mit einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	365	1 Beutel à 75 mg	Tagesdosis laut Fachinformation: 150 mg Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 150 mg Ivacaftor ➔ 54.750 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr
Ivacaftor (Kalydeco®) 50 mg	Patienten ab 2 Jahren und weniger als 14 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose mit einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	365	1 Beutel à 50 mg	Tagesdosis laut Fachinformation: 100 mg Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 100 mg Ivacaftor ➔ 36.500 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 3-13 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 Ivacaftor ergibt sich aus den Angaben aus der Fachinformation für Kalydeco® (1). Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von 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 3-14 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 3-14: 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 Jahresdurchschnittsverbrauch: 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 Jahresdurchschnittsverbrauch: 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 Einheiten inhalative Lösung Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 3.000.000 Einheiten inhalative Lösung ➔ 1.095.000.000 Einheiten inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Pulmozyme®	Dornase alfa	DDD = 2,5 mg inhalative Lösung Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 2,5 mg inhalative Lösung ➔ 912,5 mg inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
MucoClear® 6 %	Natriumchlorid	Laut Gebrauchsanweisung 2-4 x täglich 4 ml Inhalationslösung an 365 Tagen im Jahr Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 2 bis 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 FIP E Jahresdurchschnittsverbrauch: 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 3-15 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 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ivacaftor (Kalydeco®) 75 mg	21.868,04 (56 Beutel à 75 mg)	20.617,96
Ivacaftor (Kalydeco®) 50 mg	21.868,04 (56 Beutel à 50 mg)	20.617,96
<i>Best Supportive Care</i>	siehe Text	siehe Text

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ivacaftor

Der Apothekenabgabepreis in der Packung mit 56 Beuteln beträgt für beide Wirkstärken 21.868,04 € (inklusive 19 % MwSt.; basierend auf einem Herstellerabgabepreis von 17.833,00 €). 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 1.248,31 € pro Packung.

Somit ergeben sich für eine Packung Kalydeco® (56 Beutel à 75 mg bzw. 50 mg Ivacaftor) Kosten für die GKV in Höhe von 20.617,96 €.

Best Supportive Care

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen (siehe Abschnitt 3.1). Tabelle 3-16 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 3-16: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cayston® (Gilead)	3.673,14 (84 Fl. Pulv. à 75 mg)	3.464,87 (1,77 ¹ ; 206,50 ²)
Bramitob® (Chiesi)	2.754,43 (56 Ampullen 4 ml à 300 mg)	2.400,58 (1,77 ¹ ; 132,03 ² ; 220,05 ³)
Promixin® (Zambon)	524,65 (30 Fl. Pulv. à 80 mg [1.000.000 IE])	494,44 (1,77 ¹ ; 28,44 ²)
Pulmozyme® (Roche)	1145,23 (30 Ampullen 2,5 ml à 2,5 mg [2.500 E.])	1057,15 (1,77 ¹ ; 62,80 ² ; 23,51 ³)
MucoClear® 6 % (Pari)	49,98 (60 Ampullen 4 ml à 240 mg)	49,98
Pangrol® (Berlin-Chemie)	114,99⁴ (200 magensaftresistente Hartkps. à 400 mg = 40.000 Ph. Eur.-Einheiten)	109,24 (5,75 ¹)
¹ Pflichtrabatt der Apotheke ² Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 ³ Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 3b ⁴ Festbetrag (Stufe I) für Pangrol: 133,35 €		

Quelle: 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 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 3-17 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 3-17: 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
Ivacaftor (Kalydeco®) 50/75 mg	Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</i> oder <i>S549R</i>	Leberfunktionstests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Aminotransaminasen)	1x vor Therapiebeginn sowie 1x im Quartal im ersten Behandlungsjahr, sodann 1x jährlich	1 bis 5
		Ophthalmologische Untersuchung	1x vor Therapiebeginn, sowie 1x jährlich zur Kontrolle	1 bis 2
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 Kalydeco® wird wegen berichteter erhöhter Transaminasen bei Patienten mit CF empfohlen, Leberfunktionstests durchführen zu lassen. Diese sollten vor Therapiebeginn sowie im ersten Behandlungsjahr einmal im Quartal erfolgen und sodann jährlich (1).

Laut Fachinformation wurden bei pädiatrischen Patienten 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. Für Kinder und Jugendliche, die eine Therapie mit Ivacaftor beginnen, werden laut Fachinformation ophthalmologische Untersuchungen vor Therapiebeginn sowie zur Kontrolle im Behandlungsverlauf empfohlen (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST) (EBM 32069)	0,25
Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT) (EBM 32070)	0,25
Augenärztliche Grundpauschale (EBM 06210)	15,82

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 sowie im ersten Behandlungsjahr einmal im Quartal 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 06210 und wird mit 15,82 € vergütet (9). Die Untersuchung soll 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 31,64 € im ersten Jahr und 15,82 € ab dem zweiten Jahr.

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 3-19: 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
Ivacaftor (Kalydeco®) 75/50 mg	Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> oder <i>S549R</i>	Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	1-5 x 0,25 = 0,25 bis 1,25	4,00 bis 20,00 (16 Patienten x 0,25 bis 1,25)
		Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	1-5 x 0,25 = 0,25 bis 1,25	4,00 bis 20,00 (16 Patienten x 0,25 bis 1,25)
		Augenärztliche Grundpauschale	1-2 x 15,82 = 15,82 bis 31,64	253,12 bis 506,24 (16 Patienten x 15,82 bis 31,64)
<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 (16 Patienten) in Höhe von 20,00 € im ersten Jahr und 4,00 € in den Folgejahren.

Für die ophthalmologische Untersuchung wird die Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zugrunde gelegt. Diese fällt im ersten Jahr zwei Mal an und in den Folgejahren einmal. Daraus ergeben sich Kosten pro Patient in Höhe von 31,64 € im ersten Jahr und 15,82 € in den Folgejahren. Für die gesamte Population (16 Patienten) ergeben sich somit Kosten in Höhe von 506,24 € im ersten Jahr und 253,12 € in den Folgejahren.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) 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 3-20: 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 ^a
Ivacaftor (Kalydeco®) 75/50 mg	Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> oder <i>S549R</i>	268.786,16 bis 268.803,98	4.300.578,49 bis 4.300.863,61 (16 Patienten)
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	21.782 bis 31.667*	348.512,00 bis 506.672,00* (16 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV folgt den in Tabelle 3-21 dargestellten Kalkulationen. Eine Übersicht über die Jahrestherapiekosten für repräsentativ bei Patienten mit CF eingesetzte Medikamente gibt Tabelle 3-22.

Tabelle 3-21: Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV

Rechenschritt	Ergebnis in Euro
Ivacaftor	
Kosten für eine Packung mit 56 Beuteln nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	20.617,96
Entspricht Jahrestherapiekosten für 1 Patient (20.617,96 € / 56 Beutel in einer Packung x 2 Beutel täglich x 365 Tage)	268.769,84
Jahrestherapiekosten bei 16 Patienten (314.083,93 € x 16)	4.300.317,37
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	
Jahrestherapiekosten bei 1 Patient, minimal: (0,25 € + 0,25 € + 15,82 €)	16,32
Jahrestherapiekosten bei 1 Patient, maximal: (1,25 € + 1,25 € + 31,64 €)	34,14
Spanne bei 1 Patient	16,32 bis 34,14
Jahrestherapiekosten bei 16 Patienten, minimal: 16 x (0,25 € + 0,25 € + 15,82 €)	261,12
Jahrestherapiekosten bei 16 Patienten, maximal: 16 x (1,25 € + 1,25 € + 31,64 €)	546,24
Spanne bei 16 Patienten	261,12 bis 546,24
Summe	
Gesamtjahrestherapiekosten bei 1 Patient inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	268.786,16 bis 268.803,98
Gesamtjahrestherapiekosten bei 16 Patienten inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	4.300.578,49 bis 4.300.863,61

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten GKV für repräsentativ bei CF eingesetzte Medikamente

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}
Cayston® (CC Pharma)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24.254,09 (7 Packungen x 3.464,87 €)	388.065,44 (24.254,09 € x 16 Patienten)
Bramitob® (Kohl Pharma)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16.804,06 (7 Packungen x 2.400,58 €)	268.864,96 (16.804,06 € x 16 Patienten)
Promixin® (CC Pharma)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18.294,28 (37 Packungen x 494,44 €)	292.708,48 (18.294,28 € x 16 Patienten)
Pulmozyme® (Veron Pharma)	CF-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC > 40 % des Normalwertes	39.114,55 (37 Packungen x 1.057,15 €)	625.832,80 (39.114,55 € x 16 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 €)	10.395,84 bis 19.992,00 (649,74 € bzw. 1.249,50 € x 16 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 €)	19.226,24 (1.201,64 € x 16 Patienten)
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 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 3-16.</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 3-22 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 (10). 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 (11). 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 (12). 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 CF ab 2 Jahren mit einem Gewicht unter 25 kg mit einer Gating-Mutationen im CFTR-Gen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass sukzessive alle in Frage kommenden Patienten behandelt werden könnten.

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

Therapieabbrüche traten in der zugrunde gelegten Studie VX-770-108 Part B kaum bzw. gar nicht auf (lediglich ein Patient aus der 50 mg-Gruppe hat vorzeitig die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen) und können somit vernachlässigt werden.

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.

Nicht zutreffend.

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 Ivacaftor wurden der Fachinformation zu 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 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. Die Suche fand im Juni 2015 statt. Das Resultat dieser Suche waren insgesamt 27 Treffer, aus denen diejenigen ausgeschlossen wurden, die sich nicht mit der Erfassung von Medikamentenkosten befassten 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 Kalydeco 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 [Zugriff am: 20.04.2015].
10. 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.
11. Baltin, CT, Smaczny, C, Wagner, TO. Medikamentöse Behandlung von Mukoviszidose - Kostenstruktur und Einsparpotenzial der ambulanten Behandlung. Med Klin. 2010;105(12):887-900.
12. 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 Kalydeco® - Anwendungserweiterung für Kinder (1).

Anwendungsgebiete

Kalydeco Granulat ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco® sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse III) in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Dosierung

Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene sind nach folgendem Dosierungsschema zu behandeln (siehe Tabelle).

Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren		
Körpergewicht	Einzelosis	Tagesgesamtdosis
< 14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
≥ 14 kg bis < 25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco-Tabletten	

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 6 Stunden seit dem Zeitpunkt, an dem sie üblicherweise eingenommen wird, vergangen sind, ist der Patient aufzufordern, diese Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Vorsicht wird geraten bei der Anwendung von Kalydeco® bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine reduzierte Dosis von 50 mg einmal täglich und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine reduzierte Dosis von 75 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco® bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor und daher wird die Anwendung von Kalydeco® bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg auf 50 mg zweimal wöchentlich und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg auf 75 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die oben empfohlene Kalydeco-Dosis zu verabreichen, jedoch einmal täglich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco® bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und unverzüglich vollständig zu verzehren. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Wird die Mischung nicht sofort eingenommen, ist sie nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen. Unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Einnahme ist eine fetthaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit zu verzehren.

Auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, ist während der Behandlung mit Kalydeco® zu verzichten.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 7 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *G970R*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*- oder *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III) in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Zu Patienten, die Träger der *G551D*-*CFTR*-Mutation sind und die einen Wert der Einsekundenkapazität (FEV₁-forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) von weniger als 40 % des Sollwerts haben, sind nur begrenzte Daten verfügbar (12 Patienten). Patienten mit einem FEV₁ unter 40 % des Sollwerts waren nicht in die Studie bei Patienten mit CF und Nicht-*G551D*-Gating-Mutationen, Studie 5, eingeschlossen.

Studie 5 schloss vier Patienten mit der *G970R*-Mutation ein. Bei drei von vier Patienten wurde eine Änderung im Schweißchloridtest von <5 mmol/l festgestellt, wobei diese Gruppe nach 8 Wochen Behandlung keine klinisch relevante Besserung der FEV₁ zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der *G970R*-Mutation des *CFTR*-Gens konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV₁. Daher wird die Anwendung von Kalydeco® bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Moderate Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. In placebokontrollierten Studien (Studie 1 und 2) war die Inzidenz von Transaminasenanstiegen (> 3 x oberer Normwert [ULN]) zwischen den Patienten in der Ivacaftor-Gruppe und der Placebo-Gruppe vergleichbar. In der Untergruppe von Patienten mit Transaminasenanstiegen in der Vorgeschichte wurde bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, häufiger über ALT- oder AST-Anstiege berichtet als in der Placebo-Gruppe. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.

Patienten, bei denen es zu Transaminasenanstiegen kommt, sind engmaschig zu überwachen, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Steigen die ALT- oder AST-Werte auf mehr als das 5-Fache des ULN, ist die Behandlung zu unterbrechen. Nach der Rückbildung des Transaminasenanstiegs sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung mit Kalydeco® gegeneinander abzuwägen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken einer Überexposition überwiegt. In solchen Fällen ist für die Einleitung der Behandlung bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine Dosierung von 50 mg jeden zweiten Tag und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine Dosierung von 75 mg jeden zweiten Tag zu wählen.

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Arzneimittel, welche die CYP3A-Aktivität hemmen oder induzieren können deshalb die Pharmakokinetik von Ivacaftor beeinflussen. Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. Die Bioverfügbarkeit von

Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führen kann.

Ivacaftor ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor und kann die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über das CYP3A-System metabolisiert werden, modifizieren. *In-vitro*-Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Ivacaftor die Aktivität von CYP2C9 hemmen kann. Ivacaftor ist ein schwacher Hemmer von P-Glykoprotein (P-gp) und kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die Substrate von P-gp sind, erhöhen.

Katarakte

Bei Kindern wurde unter der Behandlung 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 und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.

Lactose

Kalydeco® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:

CYP3A-Inhibitoren

Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der Hydroxymethylivacaftor (M1)-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 50 mg zweimal wöchentlich und bei Patienten mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine Reduktion auf 75 mg zweimal wöchentlich empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird die oben empfohlene Reduktion der Kalydeco-Dosierung empfohlen, jedoch bei einmal täglicher Anwendung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Kalydeco® ist auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten.

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 % und die Abnahme von M1 war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung schwacher bis mäßiger CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, hochdosiertes Prednison) kann die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor reduzieren und damit auch die Wirksamkeit von Ivacaftor herabsetzen.

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin mit Ivacaftor hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor. Eine Dosisanpassung von Kalydeco® bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciprofloxacin ist daher nicht erforderlich.

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden:

CYP3A-, P-gp- oder CYP2C9-Substrate

Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Ivacaftor und sein M1-Metabolit das Potential zur Hemmung von CYP3A und P-gp besitzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensiblen P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP3A und/oder P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist Vorsicht geboten und der Patient auf Benzodiazepin-bedingte Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin, Ciclosporin oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende

Überwachung angezeigt. Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher werden bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin INR-Kontrollen empfohlen.

Weitere Empfehlungen

Ivacaftor wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von dem oralen Kontrazeptivum. Es ist nicht zu erwarten, dass Ivacaftor die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva verändert. Daher ist bei oralen Kontrazeptiva keine Dosisanpassung erforderlich.

Ivacaftor wurde zusammen mit dem CYP2C8-Substrat Rosiglitazon untersucht. Es fand sich keine signifikante Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon. Daher ist bei CYP2C8-Substraten wie Rosiglitazon keine Dosisanpassung erforderlich.

Ivacaftor wurde zusammen mit dem CYP2D6-Substrat Desipramin untersucht. Es fand sich keine signifikante Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Desipramin. Daher ist bei CYP2D6-Substraten wie Desipramin keine Dosisanpassung erforderlich.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei Schwangeren wurden mit Kalydeco® keine angemessenen und gut kontrollierten Studien durchgeführt. Studien zur Entwicklungstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen in Tagesdosen bis zum 5-Fachen der beim Menschen angewendeten Tagesdosis durchgeführt und ergaben keinen Anhalt für eine Ivacaftor-bedingte Schädigung des Fötus. Da tierexperimentelle Reproduktionsstudien für die Reaktion beim Menschen nicht immer prädiktiv sind, sollte Kalydeco® während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig benötigt wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten beim Menschen in der Muttermilch ausgeschieden werden. Für Ivacaftor konnte gezeigt werden, dass es in die Milch laktierender weiblicher Ratten ausgeschieden wird. Die sichere Anwendung von Kalydeco® während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Kalydeco® sollte während der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Fertilität

Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag (die zu einer Exposition von ungefähr dem 5- bzw. 6-Fachen der Exposition beim Menschen bei der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis [MRHD] basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten führt), wenn die Muttertiere vor und während der Frühschwangerschaft damit behandelt wurden. Bei Gabe von ≤ 100 mg/kg/Tag (was zu einer Exposition von

ungefähr dem 3-Fachen der Exposition bei Menschen bei der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten führt) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ivacaftor hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ivacaftor kann Schwindel auslösen und daher sind Patienten, bei denen es zu Schwindel kommt, anzuweisen, so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

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 ein 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:

- **Riskomanagement-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).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Massnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Der Antragsteller soll eine 5-jährige Langzeitbeobachtungsstudie mit Ivacaftor an Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) durchführen, die auch mikrobiologische und klinische Endpunkte (z. B. Exazerbationen) einschließt, und die nach einem mit dem CHMP abgesprochenen Prüfplan durchgeführt wird. Der Antragsteller soll jährliche Interimsanalysen einreichen sowie einen abschließenden klinischen Studienbericht bis Dezember 2017 vorlegen.	Dezember 2017
Langzeit-Wirksamkeitsstudie zum Vergleich der Krankheitsprogression bei Kindern mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose), die eine definierte CFTR-Gating-Mutation aufweisen und bei Beginn der Kalydeco-Behandlung 2 bis 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer altersparallelisierten Kohorte von Kindern mit zystischer Fibrose, die nie mit Kalydeco® behandelt wurden.	Interimsanalyse 1: Dezember 2017 Interimsanalyse 2: Dezember 2019 Interimsanalyse 3: Dezember 2021 Abschließender Bericht: Dezember 2023

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 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hepatotoxizität	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Moderate Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. In placebokontrollierten Studien (Studie 1 und 2) war die Inzidenz von Transaminasenanstiegen (> 3 x oberer Normwert [ULN]) zwischen den Patienten in der Ivacaftor-Gruppe und der Placebo-Gruppe vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8). In der Untergruppe von Patienten mit Transaminasenanstiegen in der Vorgeschichte wurde bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, häufiger über ALT- oder AST-Anstiege berichtet als in der Placebo-Gruppe. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.</p> <p>Patienten, bei denen es zu Transaminasenanstiegen kommt, sind engmaschig zu überwachen, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Steigen die ALT- oder AST-Werte auf mehr als das 5-Fache des ULN, ist die Behandlung zu unterbrechen. Nach der Rückbildung des Transaminasenanstiegs sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung mit Kalydeco gegeneinander abzuwägen.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Beschreibt Transaminasen-Erhöhungen in den klin. Studien.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
Katarakt	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Bei Kindern wurde unter der Behandlung 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 und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.</p> <p>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) Bei juvenilen Ratten, die ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit Dosen von 10 mg/kg/Tag und höher (die zu Expositionen vom 0,22-Fachen der Exposition beim Menschen bei der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten führten; die Expositionen wurden anhand einer nicht-kompartimentellen Analyse [NCA] der Plasmakonzentrationen von allen Patienten in Studie 5 ermittelt) behandelt worden waren, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit behandelt worden waren, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer gewissen Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten oder bei 4 bis 5 Monate alten Hundewelpen nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Begleitbehandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren oder – Induktoren zusammen mit Ivacaftor	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) <i>Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren</i> Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis bei Patienten ab zwei Jahren mit einem</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Körpergewicht von weniger als 14 kg auf 50 mg zweimal wöchentlich und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg auf 75 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Arzneimittel, welche die CYP3A-Aktivität hemmen oder induzieren können deshalb die Pharmakokinetik von Ivacaftor beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führen kann (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Ivacaftor ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor und kann die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über das CYP3A-System metabolisiert werden, modifizieren. <i>In-vitro</i>-Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Ivacaftor die Aktivität von CYP2C9 hemmen kann. Ivacaftor ist ein schwacher Hemmer von P-Glykoprotein (P-gp) und kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die Substrate von P-gp sind, erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</p> <p>Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9.</p> <p>Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:</p> <p><u>CYP3A-Inhibitoren</u></p> <p>Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der Hydroxymethylivacaftor (M1)-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 50 mg zweimal wöchentlich und bei Patienten mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine Reduktion auf 75 mg zweimal wöchentlich empfohlen.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird die oben empfohlene Reduktion der Kalydeco-Dosierung empfohlen, jedoch bei einmal täglicher Anwendung.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Kalydeco ist auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten.</p> <p><u>CYP3A-Induktoren</u> Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 % und die Abnahme von M1 war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) wird nicht empfohlen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung schwacher bis mäßiger CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, hochdosiertes Prednison) kann die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor reduzieren und damit auch die Wirksamkeit von Ivacaftor herabsetzen.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Kardiale Arrhythmien	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</p> <p>Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-a-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC₁₅ von 5,5 µM, die vergleichbar ist mit der C_{max} (5,0 µM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis. 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 Mehrfachverabreichung mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet (C_{max} nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 µM). Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg.</p> <p>Hinweis: Die vorgeschlagenen Maßnahmen basieren auf theoretischen Risiken aus nicht-klinischen Ereignissen. Sie wurden beim Menschen nicht bestätigt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Off-label Use	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)</p> <p>Kalydeco Granulat ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i>-Gen aufweisen: <i>G551D</i>, <i>G1244E</i>, <i>G1349D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>S549N</i> oder <i>S549R</i> (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse III) in mindestens einem Allel des <i>CFTR</i>-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene sind nach folgendem Dosierungsschema zu behandeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 14 kg: Einzeldosis: 50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit; Tagesgesamtdosis 100 mg • ≥ 14 kg bis < 25 kg: Einzeldosis: 75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit; Tagesgesamtdosis 150 mg • ≥ 25 kg: Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco Tabletten <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Patienten mit einem FEV₁ unter 40 % des Sollwerts waren nicht in die Studie bei Patienten mit CF und Nicht-<i>G551D</i>-</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Gating-Mutationen, Studie 5, eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der <i>G970R</i>-Mutation des <i>CFTR</i>-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV₁ (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Bei Schwangeren wurden mit Kalydeco keine angemessenen und gut kontrollierten Studien durchgeführt. Studien zur Entwicklungstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen in Tagesdosen bis zum 5-Fachen der beim Menschen angewendeten Tagesdosis durchgeführt und ergaben keinen Anhalt für eine Ivacaftor-bedingte Schädigung des Fötus (siehe Abschnitt 5.3). Da tierexperimentelle Reproduktionsstudien für die Reaktion beim Menschen nicht immer prädiktiv sind, sollte Kalydeco während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig benötigt wird.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten beim Menschen in der Muttermilch ausgeschieden werden. Für Ivacaftor konnte gezeigt werden, dass es in die Milch laktierender weiblicher Ratten ausgeschieden wird. Die sichere Anwendung von Kalydeco während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Kalydeco sollte während der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag (die zu einer Exposition von ungefähr dem 5- bzw. 6-Fachen der Exposition beim Menschen bei der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis [MRHD] basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten führt), wenn die Muttertiere vor und</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>während der Frühschwangerschaft damit behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.3). Bei Gabe von ≤ 100 mg/kg/Tag (was zu einer Exposition von ungefähr dem 3-Fachen der Exposition beim Menschen bei der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten führt) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
<p>Pulmonale Exazerbationen und bakterielle Kolonisierung des Sputums unter Langzeitbehandlung mit Ivacaftor</p>	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Bei Patienten zwischen 2 und weniger als 6 Jahren traten Bakterien im Sputum mit 11,8 % auf.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	<p>Nicht zutreffend</p>
<p>Anwendung bei Kindern zwischen 2 und 11 Jahren</p>	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Bei Patienten zwischen 2 und weniger als 6 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen verstopfte Nase (26,5 %), Infektion der oberen Atemwege (23,5 %), Transaminasenanstiege (14,7 %), Hautausschlag (11,8 %) und Bakterien im Sputum (11,8 %).</p> <p>Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) Die auf Grundlage der in Studien der Phase 2 und 3 beobachteten Ivacaftor-Spiegel prognostizierte und mithilfe einer Populations-PK-Analyse bestimmte Exposition gegenüber Ivacaftor ist im Abschnitt 5.2 in einer Tabelle getrennt nach Altersgruppen aufgelistet.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	<p>Nicht zutreffend</p>
<p>Patienten mit FEV₁% <40%</p>	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p>	<p>Nicht zutreffend</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Zu Patienten, die Träger der <i>G551D-CFTR</i>-Mutation sind und die einen Wert der Einsekundenkapazität (FEV₁-forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) von weniger als 40 % des Sollwerts haben, sind nur begrenzte Daten verfügbar (12 Patienten). Patienten mit einem FEV₁ unter 40 % des Sollwerts waren nicht in die Studie bei Patienten mit CF und Nicht-<i>G551D</i>-Gating-Mutationen, Studie 5, eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Sicherheit bei Patienten mit Herzerkrankungen	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-a-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC₁₅ von 5,5 µM, die vergleichbar ist mit der C_{max} (5,0 µM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis. 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 Mehrfachverabreichung mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet (C_{max} nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 µM). Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg.</p> <p>Hinweis: Die vorgeschlagenen Maßnahmen basieren auf theoretischen Risiken aus nicht-klinischen Ereignissen. Sie wurden beim Menschen nicht bestätigt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Langzeit-Sicherheit	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) Keine Angaben für die Altersgruppe lt. Indikation</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Klinische Relevanz der P-gp-Inhibition durch Ivacaftor</p>	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Ergebnisse von <i>In-vitro</i>-Untersuchungen zeigen, dass Ivacaftor und sein M1-Metabolit das Potential zur Hemmung von CYP3A und P-gp besitzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensiblen P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP3A und/oder P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist Vorsicht geboten und der Patient auf Benzodiazepin-bedingte Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin, Ciclosporin oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt. Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher werden bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin INR-Kontrollen empfohlen.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	<p>Nicht zutreffend</p>
<p>Patienten mit moderater oder schwerwiegender Leberfunktionsstörung</p>	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine reduzierte Dosis von 50 mg einmal täglich und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine reduzierte Dosis von 75 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor und daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur</p>	<p>Nicht zutreffend</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung) Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken einer Überexposition überwiegt. In solchen Fällen ist für die Einleitung der Behandlung bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine Dosierung von 50 mg jeden zweiten Tag und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine Dosierung von 75 mg jeden zweiten Tag zu wählen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).</p> <p>Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) Nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Ivacaftor wiesen erwachsene Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) im Vergleich zu anhand demographischer Angaben zugeordneten gesunden Probanden eine ähnliche Ivacaftor-C_{max} (Mittelwert [\pmSD] von 735 [331] ng/ml), jedoch einen ungefähr zweifachen Anstieg der Ivacaftor-$AUC_{0-\infty}$ (Mittelwert [\pmSD] von 16.800 [6.140] ng*h/ml) auf. Simulationen für die Vorhersage der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor im Steady-State zeigten, dass die Reduktion der Dosis von 150 mg alle 12 Stunden auf 150 mg einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu vergleichbaren C_{min}-Werten im Steady-State führen würde, wie man sie mit einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden bei Erwachsenen ohne eingeschränkte Leberfunktion erreicht. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird daher bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine reduzierte Dosierung von 50 mg einmal täglich und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine reduzierte Dosis von 75 mg einmal täglich empfohlen. Die Auswirkungen einer leicht eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A, Score 5 bis 6) auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor wurden zwar nicht untersucht, doch ist davon auszugehen, dass der Anstieg der Ivacaftor-$AUC_{0-\infty}$ weniger als das Doppelte beträgt. Daher ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) wurden keine Studien durchgeführt, jedoch ist davon auszugehen, dass die Exposition höher sein dürfte als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird deshalb nur empfohlen, wenn der Nutzen</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>der Behandlung die Risiken übersteigt. In diesen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*-Gen; CYP3A: Cytochrom P450, Enzym-Untergruppe 3A; FEV₁% Anteil des forcierten expiratorischen Volumens am standardisierten Normalwert in Prozent; P-gp: P-Glycoprotein

Die in Tabelle 3-23 aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung unter der Behandlung mit Ivacaftor basieren auf der Fachinformation Kalydeco® – Anwendungserweiterung für Kleinkinder (1), Abschnitt VI.1.4 (*Summary Table of Risk Minimisation Measures*) und Teil V (*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 Kalydeco® – Anwendungserweiterung für Kleinkinder (1)
- dem EU-Risk Management-Plan zu Kalydeco® (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 Kalydeco Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
2. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. EU-Risk Management Plan zu Kalydeco, Version 4.9. 2015.