

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco™)

Vertex Pharmaceuticals

Modul 3A

Zystische Fibrose

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	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	5
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	26
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	50
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	51
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	56
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	56
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	67
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Extrapulmonale klinische Manifestationen der zystischen Fibrose.....	17
Tabelle 3-2: Derzeit verwendete pharmakologische Therapien der zystischen Fibrose	19
Tabelle 3-3: Inzidenz der zystischen Fibrose in den Jahren 2001-2010	24
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	26
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-7: Repräsentative Beispiele für Medikamente, bei Patienten mit CF zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden	34
Tabelle 3-8: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendete Medikamente zur systemischen Behandlung der zystischen Fibrose.....	35
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente	38
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
Tabelle 3-13: Kosten repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente	39
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	43
Tabelle 3-16: 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).....	45
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	46
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten GKV repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente	46
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung (3).....	56
Tabelle 3-20: Zusätzlich vom CHMP geforderte Pharmakovigilanzmaßnahmen (3).....	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Funktionelle Kategorisierung einiger CFTR-Genmutationen	14
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein	15
Abbildung 3-3: Mittleres Alter, Sterbealter und Altersstruktur der Patienten mit CF in den Jahren 1995 bis 2010 (59)	22
Abbildung 3-4: Alters- und Geschlechterverteilung der CF-Patienten (59)	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	<i>Alanin-Aminotransferase</i>
AST	<i>Aspartat-Aminotransferase</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CF	Zystische Fibrose (engl. <i>cystic fibrosis</i>)
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>
CFRD	<i>Cystic Fibrosis Related Diabetes</i>
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (engl. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRQOL	<i>Health-related quality of life</i>
IU	<i>International Unit</i>
P-gp	<i>Permeable glycoprotein</i>
rhDNase	Desoxyribonuklease I
SGB	Sozialgesetzbuch

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. 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™) handelt es sich um das erste und einzige zugelassene Präparat zur ursächlichen Behandlung der zystischen Fibrose und der zugrunde liegenden Fehlfunktion des CFTR-Kanals aufgrund der G551D-Mutation im CFTR-Gen. Sämtliche derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind lediglich symptomatische mit dem Versuch der Kontrolle von mit CF einhergehender Komplikationen (1-10). Daher ist es nicht möglich, eine einzelne pharmakologische Therapieoption als zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Neben der Heil- und Hilfsmittelanwendung 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 (11).

Anstatt einer spezifischen Therapieoption wurde im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers die *Best Supportive Care* als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt. Diese ist die individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmte Kombination von (z. T. für die CF zugelassenen) Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln zur Bekämpfung der mit der

Krankheit assoziierten Symptome, wie Infektionen, Entzündungen, Obstruktionen der Atemwege durch viskösen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie dient im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers demnach nicht als Komparator im Sinne der evidenzbasierten Medizin, sondern als Basismedikation, zu der die Therapie mit Ivacaftor und der damit einhergehende Zusatznutzen für die betroffenen Patienten untersucht werden soll.

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).

Laut eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 27. Juni 2012 (Beratungsanforderung 2012-B-020), trifft der G-BA bis zu einem Umsatz von 50 Mio. mit dem zu bewertenden Arzneimittel Euro keine Entscheidung bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (12).

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.

Der Fokus derzeit verfügbarer pharmakologischer Therapieoptionen bei der Behandlung der zystischen Fibrose hat das Management der Konsequenzen einer verringerten CFTR-Funktion zum Ziel (1-10). Dazu gehören die Kontrolle von Infektionen und Inflammationsreaktionen der Atemwege, die Mobilisierung angestauter, zähflüssiger Sekrete zur Verringerung von Atemwegsobstruktionen (2, 3, 5-7, 9, 10) sowie die Korrektur von Ernährungsdefiziten, die sich aufgrund einer Insuffizienz der Pankreas manifestieren können (4, 8).

Die bei Patienten mit CF zur Therapie zugelassen Medikamente beschränken sich dabei auf eine geringe Zahl. Die bakteriziden Antibiotika Tobramycin und Aztreonam werden zur Behandlung der CF als inhalierbare Lösungen lokal angewendet und dienen vornehmlich der Bekämpfung von Besiedelungen der Atemwege mit den Erregern *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia* (2, 3, 5). Eine Verringerung der Viskosität durch eine selektive Hydrolyse der im Sputum und Schleim von Patienten mit CF befindlichen DNA erzielt die

aufgereinigte rekombinante humane Desoxyribonuklease I (rhDNase), die als Dornase alfa inhaliert wird (13). Eine vorliegende Pankreasinsuffizienz kann mittels einer Enzyersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen behandelt werden (4, 8).

Bei Ivacaftor, auch als VX-770 oder Kalydeco™ bezeichnet, handelt es sich um ein kleines Molekül mit hoher Bioverfügbarkeit bei oraler Verabreichung. Es wirkt direkt auf den Defekt, der aus der CFTR-Gatingmutation resultiert und für die Symptomatik der CF verantwortlich ist. Ivacaftor verbessert die Funktion des CFTR-Proteins signifikant (14, 15). Der Wirkmechanismus von Ivacaftor setzt beim CFTR-Protein an und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal im geöffneten Zustand vorliegt und dadurch der Transport von Chloridionen verbessert wird (Potentiator-Effekt). *In vitro* zeigt Ivacaftor eine hohe Selektivität für CFTR, während es nicht in der Lage ist, mit zahlreichen anderen Rezeptoren und Enzymen zu interagieren oder deren Aktivität zu modulieren. Durch diese Interaktion erhöht Ivacaftor die Aktivität des in rekombinanten und primären humanen Bronchialepithelzellkulturen exprimierten Kanalproteins G551D-CFTR. Die Ergebnisse von *in vitro*-Studien zeigten, dass Ivacaftor den Transport von Chloridionen bei allen CFTR-assoziierten Gating-Mutationen um mehr als das 6- bis 10-Fache gegenüber dem Ausgangswert erhöhte (14, 15). Damit verkörpert Ivacaftor eine neuartige Medikamentenklasse bei der Behandlung der zystischen Fibrose, die sogenannten CFTR-Modulatoren. Zurzeit existieren keine anderen auf dem Markt verfügbaren Medikamente, welche dieser pharmakologischen Klasse angehören und mit dem funktionsgestörten CFTR-Kanal interagieren.

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, *Diabetes mellitus* oder schweren Verbrennungen (16). 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 (8). Diese wird ungeachtet der Ursache mit einer Enzyersatztherapie behandelt.

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 (1-10). Diese Strategie mit multiplen, an die individuellen Bedürfnisse der einzelnen Patienten angepassten Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln wird unter dem Sammelbegriff „*Best Supportive Care*“ (beste unterstützende Behandlung) zusammengefasst und repräsentiert die einzige verfügbare Vergleichstherapie für Ivacaftor.

Die *Best Supportive Care* eignet sich nach §35a SGB V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch), 2011, Gemeinsamer Bundesausschuss 2011 aus folgenden Gründen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Ivacaftor:

1. Alle dargestellten Wirkstoffe verfügen in spezifischen Zusammensetzungen und Darreichungsformen über eine Zulassung zur Behandlung der zystischen Fibrose.
2. Bei allen Therapien handelt es sich um medikamentöse Behandlungen.
3. Bisher bestehen keine Nutzenbewertungen der im Rahmen der *Best-Supportive-Care* verwendeten Arzneimittel durch den G-BA.
4. Bei den dargestellten *Best-Supportive-Care*-Optionen handelt es sich um die Standardbehandlung der zystischen Fibrose.
5. Es bestehen zurzeit keinerlei Alternativen zur *Best Supportive Care*.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie dient im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers demnach nicht als Komparator im Sinne der evidenzbasierten Medizin, sondern als Basismedikation, zu der die Therapie mit Ivacaftor hinzugefügt wird und der damit einhergehende Zusatznutzen für die betroffenen Patienten untersucht werden soll.

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.

Um die derzeitig verfügbaren Behandlungsoptionen zu identifizieren wurde eine Leitlinienrecherche in Medline durchgeführt ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] AND ("practice guideline"[publication type] OR "guideline"[publication type]) NOT "all infant"[filter]). Ausserdem wurden die folgenden Webseiten auf relevante Leitlinien untersucht:

Seite	Web Adresse
Guidelines International Network	www.g-i-n.net
National Guideline Clearinghouse	www.guideline.gov
National Institute for Health and Clinical Excellence	www.nice.org.uk
Scottish Intercollegiate Guideline Network	www.sign.ac.uk/guidelines
Association for Healthcare Research and Quality	www.ahrq.gov
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin	www.leitlinien.de
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html
Cystic Fibrosis Trust	http://www.cftrust.org.uk/

Cystic Fibrosis Foundation

http://www.cff.org/

Die Medline-Recherche erbrachte 32 Treffer. Ausgeschlossen wurde Leitlinien, die nicht die Therapie der zystischen Fibrose betrafen (z.B. Screening), die auf spezielle Fälle oder Therapien bezogen waren (Pneumothorax, Exazerbationen, Schwangerschaft, Lungentransplantation, Physiotherapie, Ventilation), die nicht in deutscher oder englischer Sprache vorlagen und die älter als 10 Jahre waren.

Nach Selektion anhand dieser Kriterien wurden 2 Leitlinien als relevant eingestuft:

- Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, White TB, Marshall BC; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. *Respir Care*. 2009 Apr;54(4):522-37.
- Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):957-69. Epub 2007 Aug 29.

Die Suche auf den o.g. Webseiten ergab darüber hinaus (unter Anwendung der gleichen Kriterien) folgendes Ergebnis:

- Cystic Fibrosis Trust. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK, December 2011, http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/CF_Trust_Standards_of_Care_2011_web.pdf
- Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. H. Heijermann, E. Westerman, S. Conway, D. Touw, G. Döring for the consensus working group. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009; 8 : 295-315
- Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H for the Consensus Committee *Journal of Cystic Fibrosis* 2005; 4: 7-26
- Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. Döring G, Høiby N for the Consensus Study Group *Journal of Cystic Fibrosis* 2004; 3: 67-91.

Eine zusätzlich durchgeführte Handsuche führte zu folgenden weiteren Ergebnissen:

- Clinical Guidelines: Care of children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2011. www.rbht.nhs.uk/childrencf. Cystic Fibrosis Standards of Care, Australia. Scott C. Bell and Philip J. Robinson
- Steering Committee Co-Chairs, Dominic A. Fitzgerald, Editor. Cystic Fibrosis Australia, 2008.
http://www.cysticfibrosis.org.au/pdf/CFA_Standards_of_Care_journal_31_Mar_08.pdf
- Für die Referenzen zur Behandlung der mit CF assoziierten Insuffizienz des Pankreas wurde die AWMF-Leitlinie 068/020 „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“ herangezogen.

Aus allen identifizierten Quellen geht hervor, dass es keine ursächliche Therapie der zystischen Fibrose gibt und die derzeitige Behandlung supportiv und symptombezogen ist.

Das Intervall für die Recherchen wurde auf 10 Jahre beschränkt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf denen sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Bei unsicherer Datenlage wurden weitere Quellen zur Validierung herangezogen, sofern verfügbar.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Cystic Fibrosis Trust G. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. 2011 [cited 2012 June 15th]; Available from: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/CF_Trust_Standards_of_Care_2011_%28website_Apr_12%29.pdf.
2. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, J. Bujan, et al. "Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health." [In eng]. *Am J Respir Crit Care Med* 176, no. 10 (Nov 15 2007): 957-69.
3. Flume P, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt R, Kuhn RJ, Marshall B. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009, 180, 802-808.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. "AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz." 2011.
5. Heijerman HE, Conway WS, Touw D, Döring G and group consensus working. "Inhaled Medication and Inhalation Devices for Lung Disease in Patients with Cystic Fibrosis: A European Consensus." [In eng]. *J Cyst Fibros* 8, no. 5 (Sep 2009): 295-315.

6. Kerem ES, Conway S, Elborn S, Heijerman H and Committee Consensus. "Standards of Care for Patients with Cystic Fibrosis: A European Consensus." [In eng]. J Cyst Fibros 4, no. 1 (Mar 2005): 7-26.
7. Döring G. Prevention of Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. Int J Med Microbiol 2010; 300, 573-7.
8. Mössner J, Keim V. Treatment with pancreatic enzymes. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(34–35):578–82.
9. Fitzgerald, DA. "Cystic Fibrosis Australia." (2008).
10. Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. "Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis."
11. Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis lung transplantation. Current opinion in pulmonary medicine. 2011;17(6):467-72.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. "Niederschrift Zum Beratungsgespräch Gemäß § 7 Abs. 1 Am-Nutzenv, Beratungsanforderung 2012-B-020." (2012).
13. Davies, J. C., E. W. Alton, and A. Bush. "Cystic Fibrosis." [In eng]. BMJ 335, no. 7632 (Dec 15 2007): 1255-9.
14. Yu, H., B. Burton, C. J. Huang, J. Worley, D. Cao, J. P. Johnson, Jr., A. Urrutia, et al. "Ivacaftor Potentiation of Multiple Cftr Channels with Gating Mutations." [In Eng]. J Cyst Fibros (Jan 30 2012).
15. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009;106(44):18825-30.
16. Todar K. Online Textbook of Bacteriology 2012. Available from: <http://www.textbookofbacteriology.net/>.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der zystischen Fibrose (CF, engl. *cystic fibrosis*) handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit chronischen und schwer belastenden klinischen Symptomen für die Patienten. Die Erkrankung ist mit einer hohen Mortalität verbunden, und zum Zeitpunkt der Dossiererstellung stand keine kurative Therapie zur Verfügung.

Pathophysiologie der zystischen Fibrose

CF entsteht, wenn Mutationen auf beiden Allelen des *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-Gens vorliegen, die einen Funktionsdefekt im CFTR-Protein an der Zelloberfläche zur Folge haben (1). Das CFTR-Protein ist ein epithelialer Chloridkanal, der eine wichtige Rolle bei der Resorption und Sekretion von Wasser und Salz einnimmt (2). Es wird in der apikalen Membran epithelialer Zellen in mannigfachen Organen exprimiert, darunter Lunge, Pankreas, Verdauungsorgane, Gallengänge, Schweißdrüsen und Samenleiter. Mutationen im CFTR-Protein können entweder zu einer abnehmenden Anzahl der die Zelloberfläche erreichenden CFTR-Proteinkanäle oder zu einer verminderten Fähigkeit des Chloridtransports an der Zelloberfläche führen (3). Die eingeschränkte Regulation des Chloridtransports in diesen Organen führt zu der multi-systemischen Manifestation der mit CF assoziierten Pathologie (4).

Die verringerte Fähigkeit, Chloridionen an die Zelloberfläche zu transportieren geht gleichzeitig mit einer erhöhten Resorption (Hyperresorption) von Natriumionen in die Zellen einher, welches sich besonders in bestimmten Epithelschichten bemerkbar macht. Dazu gehört das Flimmerepithel der Atemwege, das von einer normalerweise dünnflüssigen Schleimschicht (periziliäre Flüssigkeitsschicht) umgeben ist. Auf dieser Schicht befindet sich der viskose Schleim, in dem Fremdpartikel und Mikroorganismen haften bleiben. Beim Gesunden bewirkt die koordinierte Bewegung der Zilien in der periziliären Flüssigkeit einen Abtransport des viskosen Schleims, zusammen mit den darin befindlichen Fremdkörpern (5). In den Atemwegen der an CF leidenden Patienten hat die verminderte Fähigkeit des Chloridtransports eine Abnahme der Höhe der periziliären Flüssigkeitsschicht aufgrund der veränderten osmotischen Kräfte zur Folge. Die dünnere periziliäre Flüssigkeitsschicht bewirkt eine verminderte Fähigkeit der darin befindlichen Zilien, den Schleim, eingefangene Pathogene und Partikel effektiv aus der Lunge abzutransportieren. Der zurückbleibende Schleim wiederum führt zu einer Obstruktion der Atemwege, zur Ausbildung chronischer Infekte der Lungengänge und zur Manifestation von Entzündungsreaktionen. Die Vernarbung der Gewebe des Respirationstraktes und der Lunge hat letzten Endes einen progressiven und permanenten Verlust der Lungenfunktion zur Folge (6).

Es besteht zwar eine große Variabilität der klinischen Manifestation der CF zwischen betroffenen Individuen, aber einige Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Art der vorliegenden CFTR-Mutationen, dem Ausmaß der verbleibenden CFTR-Proteinfunktion und dem Schweregrad der mit CF assoziierten Beeinträchtigung von Lungen sowie Pankreas und der daraus resultierenden Mortalität besteht (7, 8).

Mutationen im CFTR-Gen, die zu einer Veränderung der Struktur der CFTR-Kanalpore führen, können die Rate des Ionenflusses durch den Kanal limitieren oder gänzlich

unterbinden. Abbildung 3-1 zeigt schematisch die funktionelle Kategorisierung einiger CFTR-Genmutationen, die eine CFTR-Proteindysfunktion zur Folge haben.

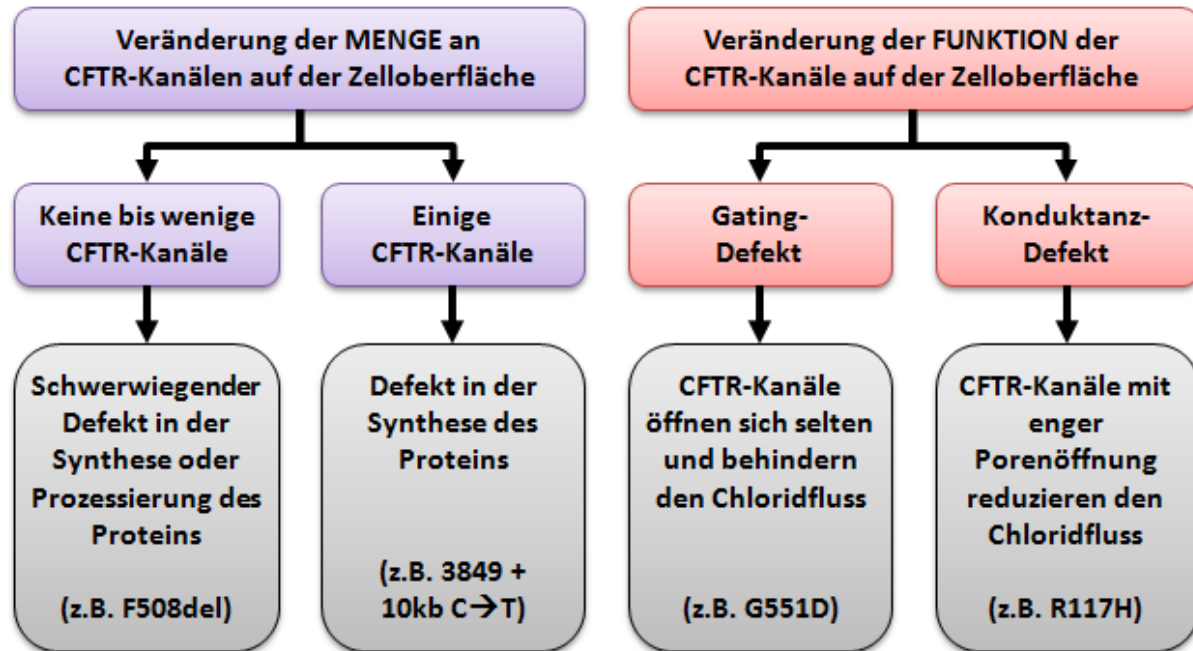


Abbildung 3-1: Funktionelle Kategorisierung einiger CFTR-Genmutationen

Größtenteils sind die für gewöhnlich auftretenden CFTR-Mutationen mit einer starken Einschränkung der CFTR-Proteinkanalfunktion verbunden und resultieren daher in einem schweren Krankheitsverlauf. Die schwere CF („klassische CF“) ist typischerweise durch einen frühen Beginn der klinischen Manifestationen gekennzeichnet sowie durch eine hohe Inzidenz einer Pankreasinsuffizienz, eine Kolonisierung der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, eine raschere Abnahme der Lungenfunktion und eine kürzere Lebenserwartung der Betroffenen (9). Die meisten Patienten mit einer schweren CF tragen Mutationen auf beiden Allelen des CFTR-Gens, die zu einer lediglich minimalen CFTR-Proteinfunktion führen. Die Konzentration von Chlorid im Schweiß dieser Individuen beträgt im Allgemeinen 90mmol/l oder mehr (10).

Auch wenn einigen Berichten zufolge in individuellen Fällen und bei kleinen Patientenkohorten variable Phänotypen aufgrund bestimmter Mutation des CFTR-Gens auftreten (11-13), so wurde in den drei größten Studien zur Assoziation zwischen Genotyp und Phänotyp anhand von Patienten aus verschiedenen geografischen Regionen unter anderem die G551D-Mutation als ein Auslöser der CF mit schwerer Verlaufsform identifiziert (1, 14-16). Die Raten der Krankheitsprogression und der Mortalität waren dabei mit denjenigen anderer Phänotypen mit schwerem Krankheitsverlauf vergleichbar (1, 4, 11).

Bei der Deletionsmutation F508del im CFTR-Gen handelt es sich insgesamt um die häufigste Ursache der CF. Diese Mutation führt zu einem Defekt bei der Faltung des CFTR-Proteins

(siehe Abbildung 3-2). F508del-CFTR-Proteine werden im Allgemeinen innerhalb der Zelle degradiert, anstatt an die apikale Zellmembran transportiert zu werden. Als Konsequenz erreichen wenige oder gar keine CFTR-Proteine die Zelloberfläche, welches zu einer schwerwiegenden Einschränkung des CFTR-gesteuerten Chloridionentransports führt.

Im Gegensatz zur F508del-Mutation haben Gating-Mutationen des CFTR-Gens, zu denen die G551D-Mutation gehört, keinen Einfluss auf die Menge der membranständigen CFTR-Kanäle. Bei Gating-Mutationen handelt es sich um eine Aminosäuresubstitution innerhalb der ersten beiden Nukleotidbindedomänen des CFTR-Proteins (siehe Abbildung 3-2).

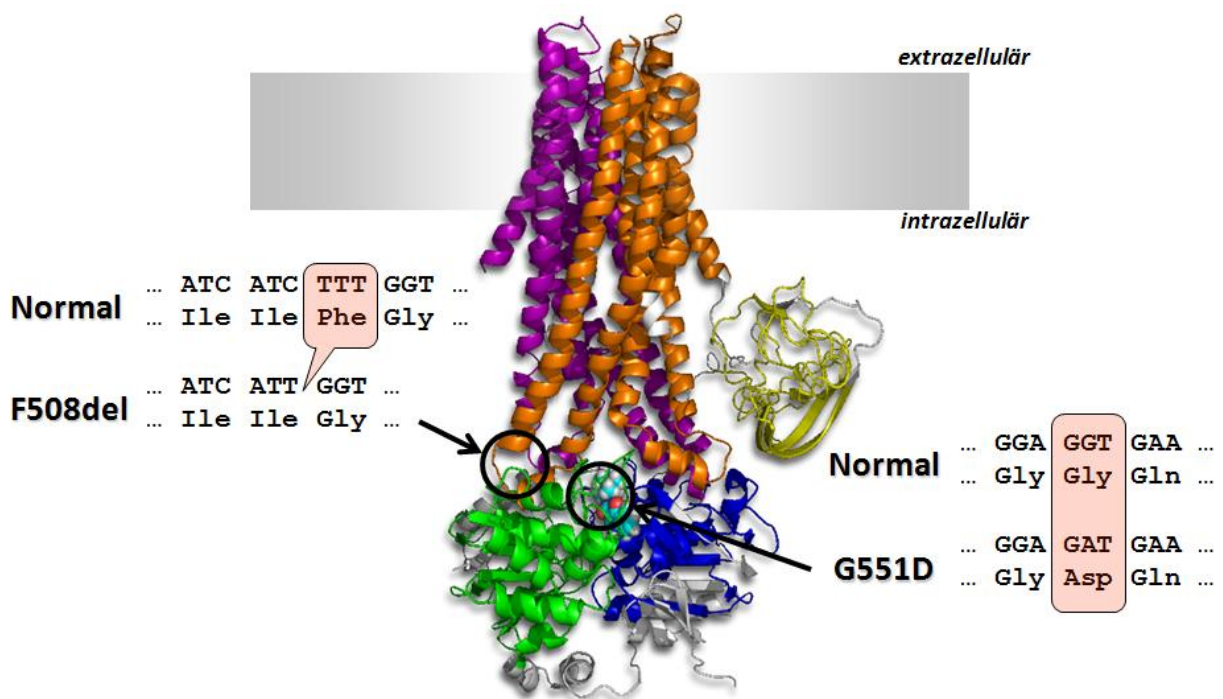


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein

Diese Nukleotidbindedomänen binden und hydrolysieren ATP, um die Öffnung (das Gating) der CFTR-Kanalpore anzutreiben, wodurch der Transport von Chlorid und anderen Ionen möglich wird. Die Aminosäuresubstitutionen an dieser Stelle des Proteins nehmen Einfluss auf die Bindungsstärke zwischen ATP und der Nukleotidbindedomäne und verringern die Gatingaktivität des Kanals signifikant, welches wiederum den CFTR-vermittelten Chloridtransport hemmt. Unter den Mutationen, die einen Gating-Defekt des CFTR-Proteins zur Folge haben, ist G551D diejenige mit der höchsten Prävalenz (4).

Klinisches Bild der zystischen Fibrose

Die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF ist die assoziierte Erkrankung der Lungen. In diesem Organsystem führt die Dysfunktion des CFTR-Proteins zu einer

Obstruktion der Atemwege durch verdickten Schleim, einer chronischen Besiedelung mit Bakterien und der damit einhergehenden, schädigenden Entzündungsreaktionen. Man geht davon aus, dass alle diese Prozesse eine wesentliche Rolle bei der Entstehung irreversibler struktureller Veränderungen spielen. Patienten mit CF sind normalerweise einem progressiven Verlust der Lungenfunktion ausgesetzt, der letzten Endes zum Lungenversagen und dem Tod führt (4, 17). Im Krankheitsverlauf treten gewöhnlich Episoden mit Verschlechterung der klinischen Zeichen und Symptome auf, die als pulmonale Exazerbationen bezeichnet werden. Es besteht zwar kein allgemeiner Konsens bezüglich der genauen Definition pulmonaler Exazerbationen, aber eine gebräuchliche Definition in klinischen Studien besagt, dass die Notwendigkeit eines Wechsels der antibiotischen Therapie aufgrund des Vorliegens von mindestens vier sinopulmonalen Zeichen oder Symptomen aus einer Liste von 12 möglichen erforderlich ist (3).

Zu diesen Zeichen oder Symptomen zählt unter anderem die Verschlechterung von Lungenfunktionswerten. Für eine Erhebung derselben stehen verschiedene Parameter zur Verfügung, darunter das Einsekundenvolumen (engl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁). In der Pneumologie ist dieser Parameter als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster Evidenz** (Evidenzgrad A) etabliert und wurde in die Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (18). Um eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wird das FEV₁ im Allgemeinen mithilfe der für Alter, Körpergröße und Geschlecht erwarteten Standardwerte normalisiert und als prozentualer Anteil desselben formuliert (FEV₁%).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde das FEV₁% als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert (19) und nachfolgend anhand verschiedenster Modelle bestätigt (20-24). Auch die aktuellen Richtlinien der *European Medicines Agency* (EMA) empfehlen zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF, das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses – auch und gerade gemäß der EMA – den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (25).

Die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen nimmt mit der Progression der Lungenerkrankung zu (22, 26-28). Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (29) und einer frühen Mortalität assoziiert (28, 30). Zudem lassen sich die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig rückgängig machen (31). Anhand des FEV₁%, lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patienten solche Exazerbationen das 5-Jahres-Überleben verkürzen (22). Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das 1-Jahres-Überleben verkürzen (28).

Die CF geht oft mit einem schlechten somatischen Wachstum und einer mangelhaften Ernährungssituation einher: Möglicherweise führt die Lungenerkrankung zu einem erhöhten

Kanal im offenen Zustand befindet und erhöht dadurch den Transport von Chloridionen *in vitro* signifikant auf das 30-fache des Normalwertes (50). Eine konsistente, klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der CF-Symptomatik wurde in Phase-III-Studien bei Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren mit der Mutation G551D nachgewiesen (51).

Die zystische Fibrose betrifft etwa 70.000 Menschen weltweit und stellt die häufigste lebensverkürzende Erkrankung mit autosomal-rezessivem Vererbungsmuster bei Menschen europäischer Herkunft dar. Etwa 4% der Europäer bzw. gut 3% der Amerikaner europäischer Herkunft tragen eine Mutation im CFTR-Gen (52-55), von denen nur ein Bruchteil mit Mutationen auf beiden Allelen an CF erkranken. Bei anderen ethnischen Gruppen tritt eine entsprechende Mutation weniger häufig auf: im Verhältnis 1:46 bei Menschen mit lateinamerikanischer, 1:65 mit afrikanischer und 1:90 mit asiatischer Herkunft (56, 57).

Unter den Betroffenen ist die am häufigsten auftretende Mutation im CFTR-Gen, die zu einem Gating-Defekt im CFTR-Protein führt, die *Missense*-Punktmutation G551D. Diese führt zu der beschriebenen Gating-Fehlfunktion des CFTR-Kanalproteins (58). Innerhalb der Gesamtpopulation der Patienten mit CF besteht diese Mutation mit einer Prävalenz von etwa 3% auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens (7, 54, 59). Die Mutationsfrequenz weiterer Gating-Mutationen ist jedoch äußerst gering und beträgt beispielsweise für die Mutation S549N weniger als 0,1%, welches sich in einer Prävalenz von 3 Fällen unter 6.721 im Jahr 2010 getesteten Patienten niederschlägt (59, 60). Sowohl weltweit als auch in der EU tragen nur sehr wenige Patienten mit zystischer Fibrose Gating-Mutationen im CFTR-Gen, die sich von der G551D-Mutation unterscheiden. Im Gegensatz zu Studien zur G551D-Mutation ist es daher nicht möglich, adäquate und gut kontrollierte Studien für Patientenpopulationen mit anderen Mutationen durchzuführen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Patienten mit CF leiden an einer schweren, progressiven Organdysfunktion, die sich hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert, lebensbedrohliche Manifestationen zur Folge hat, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert (61).

Der Fokus derzeit verfügbarer pharmakologischer Behandlungsstrategien bei CF liegt in der Linderung der mit der Krankheit assoziierten Symptome. Dazu gehören die Kontrolle der Atemwegsinfekte und der Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des sezernierten, zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten, die sich aus der Pankreasinsuffizienz ergeben (62, 63). Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe (3, 64-66). Es besteht zwar eine zunehmende

Zahl an Therapieoptionen für die mit CF assoziierte Lungenerkrankung, welche die Überlebensdauer der Patienten erhöhen – diese gehen aber gleichzeitig mit einer hohen körperlichen und psychischen Belastung einher (67, 68). 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, dem die Pathophysiologie der CF zugrunde liegt.

Tabelle 3-2: Derzeit verwendete pharmakologische Therapien der zystischen Fibrose

Therapie	Beispiele	Wirkweise
Mit Indikation bei zystischer Fibrose		
Antibiotika, dauerhaft inhaliert ^a	Tobramcyin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert ^b	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Lungenviskosität
Pankreasenzyme ^c	Pankreatin, Pankreaslipase	Enzymtherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
Ohne Indikation bei zystischer Fibrose		
Bronchodilatoren ^d	z.B. Salbutamolsulfat	β_2 -adrenergische Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertonische Saline, inhaliert ^e	7%-iges NaCl	Inhalierendes hypertonisches NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika ^f	Ibuprofen	aufgrund ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften
Makrolidantibiotika ^g	Azithromycin, Clarithromycin	Makrolidantibiotika aufgrund ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften
Sekretolytika	Ambroxol Bromhexin Acetylcystein	Schleimlösung

^aFachinformation TOBI (Tobramycin), Novartis Pharma GmbH

^cKreon[®] (Pankreatin), Abbott Arzneimittel GmbH

^e(69)

^g(71)

^bFachinformation Pulmozyme[®] (Dornase alfa), Roche Pharma AG

^dBronchospray Autohaler (Salbutamolsulfat), Astellas Pharma GmbH

^f(70)

Aufgrund der unbefriedigenden zur Verfügung stehenden Therapieansätze beläuft sich die Vorhersage des Überlebensalters bei mit CF geborenen Individuen heutzutage im Median nur auf 34,4 bis 46,7 Jahre (17, 72-74). Aktuellen Angaben zufolge liegt das eigentliche Todesalter der aktuell von CF betroffenen Patientenpopulation sogar nur zwischen 18,7 und 33,0 Jahren in der EU und bei 26,1 Jahren in den USA (17, 72, 75).

Zusätzlich zu pulmonalen Exazerbationen 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 (engl. *health related quality of life*, HRQOL) (76, 77). Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R), einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche die Lebensqualität von Patienten mit CF reduzierende Faktoren (78, 79). Zu diesen gehörten Veränderungen respiratorischer Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (80).

Auch wird das Auftreten von Depressionen bei Patienten mit CF und deren Pflegern konsistent häufiger verzeichnet als in der Allgemeinbevölkerung (80, 81). Bei mindestens 30% der Patienten mit CF bestehen Anzeichen für eine Depression, welche sich in schlechteren Werten bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität niederschlagen als bei an CF leidenden Patienten ohne Symptome der Depression (82). Depressive Patienten weisen eine geringere Compliance gegenüber den entsprechenden Behandlungsregimes auf, verpassen Arztbesuche häufiger, führen häufiger riskante Tätigkeiten aus, verfügen über verringerte Lebensqualität und verursachen höhere Kosten im Gesundheitswesen (80). Zudem verzeichnen sogar die mit der Pflege von CF-Patienten betrauten Familienangehörigen häufiger Depressionen und Angstzustände, die sich wiederum nachteilig auf deren Fähigkeit auswirken können, eine adäquate Pflege der CF-Patienten zu gewährleisten (81).

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 fehlgeschlagen (83). Neuartige Therapieansätze, die gegen den ursächlichen Defekt beim Ionentransport gerichtet sind und die Funktion des CFTR-Proteins korrigieren, stellen eine Möglichkeit dar, die mit der Krankheit einhergehende Morbidität zu verringern und die Lebensspanne der an CF leidenden Individuen zu verlängern. Zudem besteht die Möglichkeit, in einem frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen und dabei die Entstehung von Endorganschäden zu limitieren, welches wiederum die Morbidität verringern und das Leben verlängern kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prävalenz

Eine detaillierte Übersicht zur Prävalenz und Inzidenz der zystischen Fibrose in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen (59). Das Projekt „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ liefert seit 1995 jährliche Berichte als Überblick über den Gesundheitszustand der CF-Patienten in Deutschland und zieht zu diesem Zweck Daten aus vier Ebenen heran: Patienten- (Einzeldokumentationen, Verlaufsblätter), Zentrums- (Ambulanzstatistik, Einzelauswertungen), regionale (sogenannte Qualitätszirkel) und nationale Ebene (Benchmarking). Der aktuelle Berichtsband beschreibt die Verlaufsdaten seit 1995, zusammen mit den aktuellsten Erhebungen anhand von insgesamt 8.362 Patienten (davon 807 verstorbene) mit CF aus 79 deutschen Zentren im Beobachtungszeitraum zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2010. Somit ergibt sich für das Jahr 2010 eine Zahl von 7.555 Patienten (8.362 Fälle – 807 Todesfälle), die mit Basisdatensätzen bei „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ registriert waren. Für 4.695 dieser Patienten waren in 2010 Verlaufsdatensätze verfügbar.

Die Altersstruktur der per Verlaufsdocumentation gemeldeten Patienten, ausgedrückt als Mittelwert des Alters und als Anteil der Patienten über 18 Jahre, zeigt Abbildung 3-3.

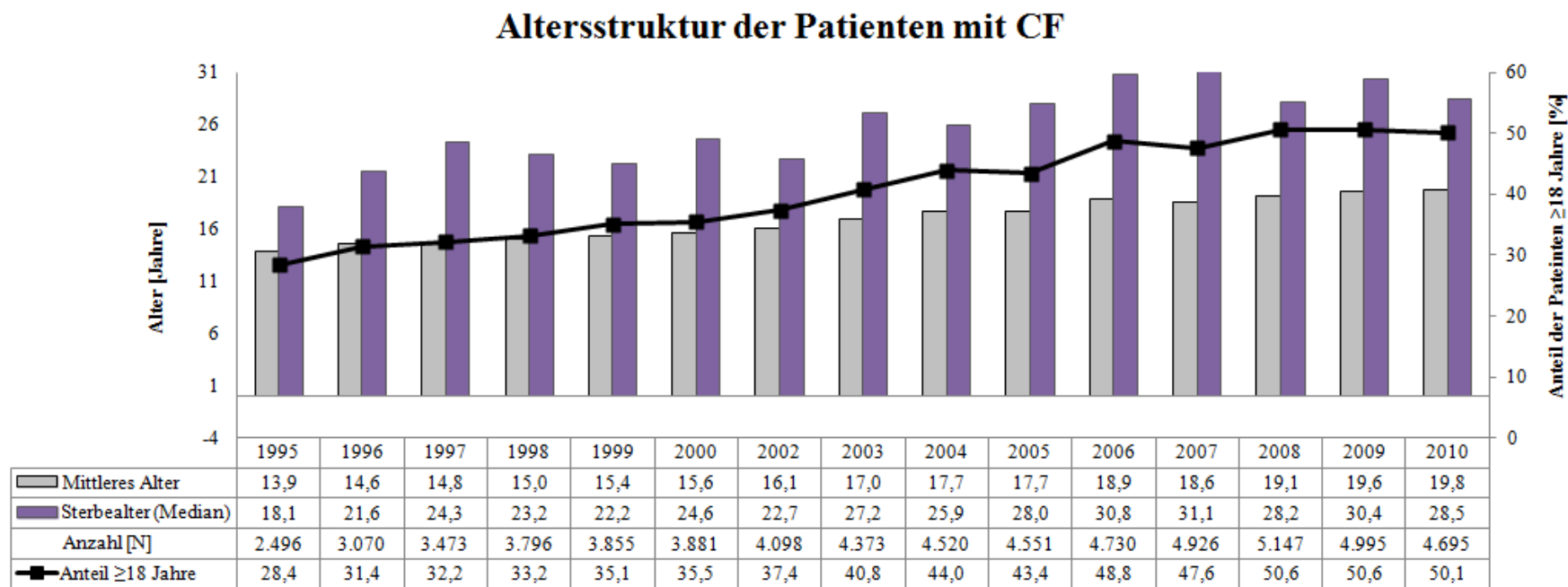


Abbildung 3-3: Mittleres Alter, Sterbealter und Altersstruktur der Patienten mit CF in den Jahren 1995 bis 2010 (59)

Offensichtlich ist das Durchschnittsalter der gemeldeten, an CF leidenden Patienten seit Beginn der Erhebung im Jahr 1995 zwar leicht angestiegen, es verbleibt jedoch unter 20 Jahren, trotz der größeren Verfügbarkeit symptomatischer Therapieoptionen. Eine Betrachtung der Verteilung der 4.695 Patienten, für die Verlaufsdaten aus dem Jahr 2010 nach Alter und Geschlecht vorhanden waren, gibt Aufschluss darüber, dass der Großteil der Patienten etwa 15-25 Jahre alt ist, und dass keine qualitativen Unterschiede in der Verteilung zwischen den Geschlechtern vorzuliegen scheinen (Abbildung 3-4). 612 der 4.695 Patienten (13,0%) waren jünger als 6 Jahre. 16,4% der Patienten befanden sich im Alter zwischen 6 und 11 Jahren.

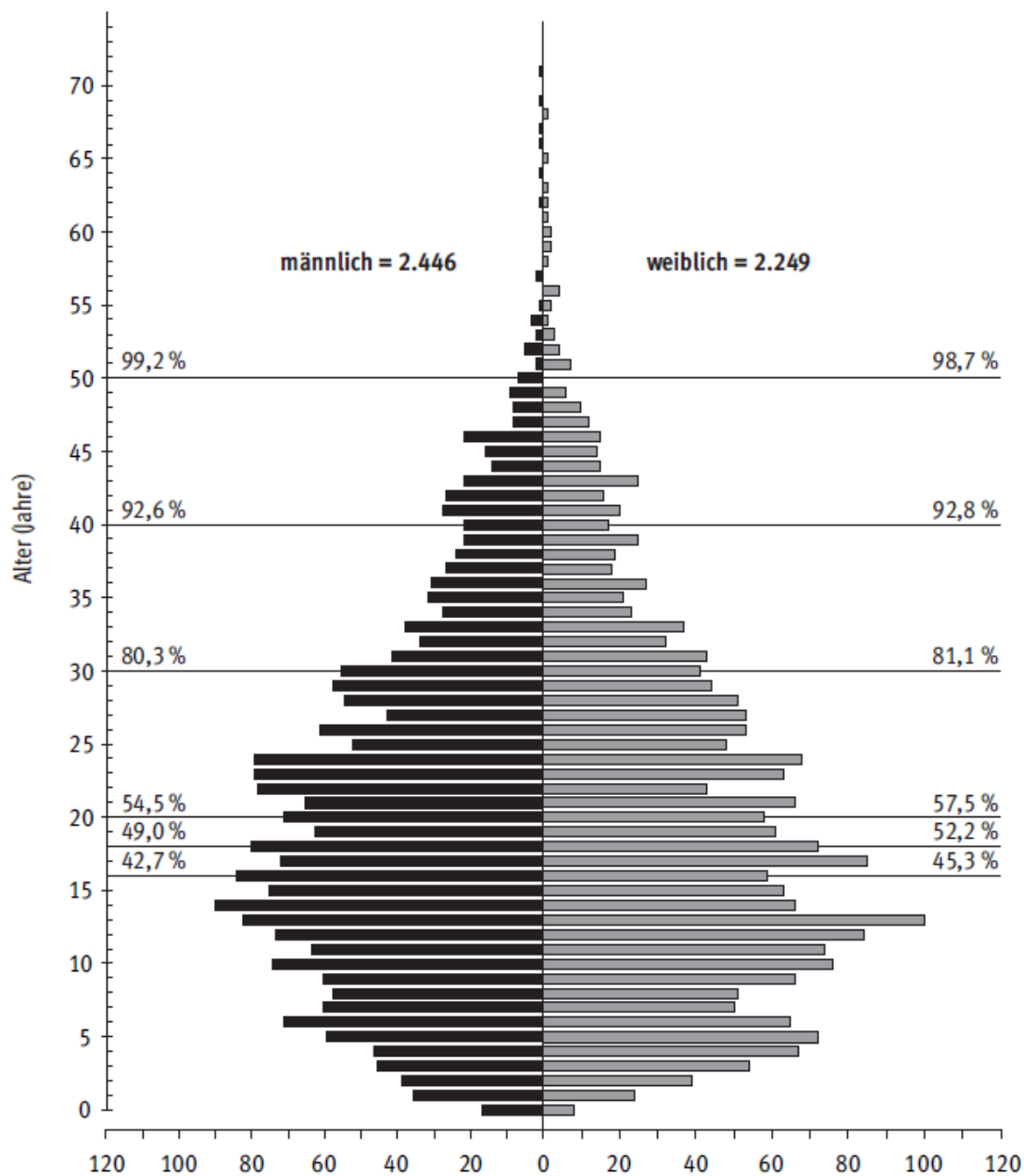


Abbildung 3-4: Alters- und Geschlechterverteilung der CF-Patienten (59)

Für die zystische Fibrose werden über 1.000 bekannte Mutationen des CFTR-Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 7 verantwortlich gemacht (84). Die meisten davon treten nur äußerst selten auf. Bis zum Jahr 2010 wurde der Genotyp der Mutation im CFTR-Gen bei insgesamt 6.721 CF-Patienten mittels DNA-Analyse bestimmt. Das Allel mit der höchsten Frequenz ist dabei die Deletionsmutation F508del mit einer relativen Häufigkeit von bis zu 69,4% (7), welche zu einer Abnahme der Anzahl an CFTR-Proteinen an der Zelloberfläche führt. Die zweithäufigste Mutation stellt die *Missense*-Mutation G551D dar, die in 1,5 bis 4,4% der Fälle auf mindestens einem Allel detektiert wurde (7, 59, 85, 86).

Die Mutation G551D im CFTR-Gen wurde in Deutschland bei 196 der an CF erkrankten Menschen festgestellt (59). Unter Berücksichtigung sowohl der bereits verstorbenen (9,65%) als auch der nicht getesteten Patienten (15%) ergibt sich daraus für das Jahr 2010 eine Prävalenz von 208 an dieser Mutation Erkrankten.

Inzidenz

Die Inzidenz der zystischen Fibrose ist für Europa gut dokumentiert. Insgesamt ist etwa 1 von 2.000-3.000 europäischen Neugeborenen betroffen (60). In Deutschland schwankt die Anzahl an Neudiagnosen der CF zwischen 100-200 Fällen pro Jahr. Tabelle 3-3 zeigt die Inzidenz zwischen den Jahren 2001 und 2010 (59).

Tabelle 3-3: Inzidenz der zystischen Fibrose in den Jahren 2001-2010

Jahr	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009^{**}	2010^{**}
Anzahl Neudiagnosen	197	187	148	187	184	192	177	145	118	99
Geschätzte* neue Fälle mit Gating-Mutationen (G551D)	6	6	5	6	6	6	6	5	4	3
*Die Schätzung erfolgte unter Verwendung der Inzidenz der G551D-Mutation von 3%.										
**Einführung einer neuen Software zur Datenerfassung (s. u.)										

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dem Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose 2010 zufolge sinkt die Prävalenz der CF in Deutschland seit dem Jahr 2008. Ebenso nimmt die Inzidenz der Erkrankung in Deutschland seit dem Jahr 2007 ab. Nach Auskunft des Leiters des Registers, Prof. M. Stern, ist dies jedoch durch eine Umstellung der Erfassungssoftware bedingt, die in verschiedenen Zentren unterschiedlich schnell umgesetzt wurde und dazu führte, dass nicht zu allen Patienten Daten übermittelt wurden (59). Daher sind zuverlässige Vorhersagen zur Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der CF nicht zu treffen. Allerdings handelt es sich bei der CF um eine

Erbkrankheit, sodass von gleichbleibender Inzidenz und – in Anbetracht des derzeit noch relativ geringen Sterbealters der Patienten – auch von einer weitgehend unveränderten Prävalenz ausgegangen werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen (Kalydecto™).	25
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen (Kalydecto™).	129

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die aktuellsten Daten bezüglich der Anzahl der Bürger, die in den gesetzlichen Krankenkassen gemeldet sind, wurden für das Jahr 2010 ermittelt. Zu diesem Zeitpunkt waren 69.609.742 Deutsche in den GKV gemeldet (87). Bei einer Einwohnerzahl von 81.752.000 Menschen in Deutschland am 31.12.2010 (88), entspricht dies einem Anteil von 85,14% GKV-Patienten im Jahr 2010.

Unter der Annahme einer Prävalenz der an CF mit G551D-Mutation leidenden Bürger von 208 Fällen im Jahr 2010 und einem Anteil von 85,14% von Bürgern, die in diesem Jahr in den gesetzlichen Krankenversicherungen registriert waren, ergibt sich eine Fallzahl von 177 Menschen mit CF, die gesetzlich krankenversichert waren. 13,0% dieser Patienten waren jünger als 6 Jahre, d. h. 154 CF-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter befanden sich in der gesetzlichen Krankenversicherung. Von diesen befinden sich laut der Qualitätssicherung Mukoviszidose 16,4% im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, d. h. 25 Patienten. Die verbleibenden 129 Patienten befinden sich im Alter von 12 Jahren und älter (59).

Für die folgenden Jahre liegen bisher keine Zahlen für die Anteile der GKV-Patienten mit CF in Deutschland vor, und da keine anderslautenden, statistisch abgesicherten Trends bekannt sind, kann von einer Fallzahl in derselben Größenordnung ausgegangen werden.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-5: 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
Behandlung der zystischen Fibrose (Kalydecto™).	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen (Kalydecto™).	Erheblich	25*
Behandlung der zystischen Fibrose (Kalydecto™).	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen (Kalydecto™).	Erheblich	129

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen von einer Behandlung mit Ivacaftor profitieren werden (siehe Abschnitt 3.2.1). Daher gehen sämtliche 154 Patienten der Zielpopulation in die Betrachtung des therapeutischen Zusatznutzens ein.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Quellen für die Beschreibung der Erkrankung sind mittels einer Handrecherche zu der Krankheit ermittelt worden.

Die Zielpopulationen wurden anhand der Zulassungsstudien für Ivacaftor identifiziert.

Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die Standardtherapie in Form der *Best Supportive Care* ermittelt (siehe Abschnitt 3.1.3).

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren hauptsächlich auf aktuellen Daten der Qualitätssicherung Mukoviszidose sowie auf den Angaben online verfügbarer Datenbanken zu den Genfrequenzen der verschiedenen Mutationen im CFTR-Gen. Unterstützend wurden spezifische Studien zur Auswirkung dieser Mutationen hinzugefügt.

Das Zeitintervall für die Recherchen wurde nicht beschränkt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf denen sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Bei unsicherer Datenlage wurden weitere Quellen zur Validierung herangezogen, sofern verfügbar.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-65. Epub 1989/09/08.
2. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine*. 2007;58:157-70. Epub 2007/01/16.
3. 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. *The New England journal of medicine*. 1994;331(10):637-42. Epub 1994/09/08.
4. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. 2002;8(1):50-9.
5. Derichs N, Jin BJ, Song Y, Finkbeiner WE, Verkman AS. Hyperviscous airway periciliary and mucous liquid layers in cystic fibrosis measured by confocal fluorescence photobleaching. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2011;25(7):2325-32. Epub 2011/03/24.
6. Ratjen F. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Jett, J.R., editor. *Clinical Respiratory Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Inc.; 2008.
7. 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. Epub 2003/05/28.
8. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1441-7. Epub 2006/11/14.
9. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2004;38(3):204-9. Epub 2004/07/27.
10. Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Zielenski J, Tullis E, et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(7):787-94. Epub 2006/07/15.

11. al-Jader LN, Meredith AL, Ryley HC, Cheadle JP, Maguire S, Owen G, et al. Severity of chest disease in cystic fibrosis patients in relation to their genotypes. *Journal of medical genetics*. 1992;29(12):883-7. Epub 1992/12/01.
12. Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009;102(11):793-8. Epub 2009/09/08.
13. Curtis A, Nelson R, Porteous M, Burn J, Bhattacharya SS. Association of less common cystic fibrosis mutations with a mild phenotype. *Journal of medical genetics*. 1991;28(1):34-7. Epub 1991/01/01.
14. Hamosh A, King TM, Rosenstein BJ, Corey M, Levison H, Durie P, et al. Cystic fibrosis patients bearing both the common missense mutation Gly----Asp at codon 551 and the delta F508 mutation are clinically indistinguishable from delta F508 homozygotes, except for decreased risk of meconium ileus. *American journal of human genetics*. 1992;51(2):245-50. Epub 1992/08/01.
15. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1996;22(6):387-95. Epub 1996/12/01.
16. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *American journal of human genetics*. 1992;50(6):1178-84. Epub 1992/06/01.
17. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality Assessment G. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008;31(1):29-35. Epub 2007/09/28.
18. 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. Epub 2007/04/17. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).
19. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1992;326(18):1187-91. Epub 1992/04/30.
20. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric research*. 1997;41(2):161-5. Epub 1997/02/01.
21. 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. Epub 1997/04/01.
22. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*. 2001;153(4):345-52. Epub 2001/02/24.
23. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Statistics in medicine*. 2002;21(9):1271-87. Epub 2002/07/12.
24. 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. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012;11(1):24-9. Epub 2011/09/29.

25. European Medicines Agency G. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. In: Committee for Medicinal Products for Human Use G, editor. 2009.
26. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(12 Pt 1):1550-5. Epub 2002/10/31.
27. 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. *Pediatric pulmonology*. 2002;34(2):91-100. Epub 2002/07/12.
28. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(2):158-64. Epub 2004/10/27.
29. 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. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2011. Epub 2011/12/03.
30. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respiratory care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6. Epub 2009/05/27.
31. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(6):442-7. Epub 2011/09/02.
32. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical nutrition*. 2000;19(6):387-94. Epub 2000/01/11.
33. 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. Epub 2003/09/02.
34. 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. Epub 2001/09/20.
35. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiological reviews*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22. Epub 1999/01/29.
36. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2005;352(19):1992-2001. Epub 2005/05/13.
37. 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. *Current gastroenterology reports*. 2011;13(3):265-70. Epub 2011/03/09.
38. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clinics in chest medicine*. 2007;28(2):279-88. Epub 2007/05/01.
39. Seale TW, Flux M, Rennert OM. Reproductive defects in patients of both sexes with cystic fibrosis: a review. *Annals of clinical and laboratory science*. 1985;15(2):152-8. Epub 1985/03/01.
40. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *Journal of clinical gastroenterology*. 1999;29(2):138-42. Epub 1999/09/09.
41. 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. Epub 2002/11/26.
42. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8. Epub 1999/10/26.

43. 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. *Calcified tissue international*. 2010;86(1):1-7. Epub 2009/12/02.
44. 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. Epub 1992/09/18.
45. 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. *The American journal of physiology*. 1999;277(4 Pt 1):C833-9. Epub 1999/10/12.
46. 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. Epub 1997/10/08.
47. 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. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(44):27493-9. Epub 1996/11/01.
48. 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. *Human mutation*. 2002;19(6):575-606. Epub 2002/05/15.
49. 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. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(3):179-96. Epub 2008/05/06.
50. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012. Epub 2012/02/02.
51. Vertex Pharmaceuticals I. A Phase 3, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of VX-770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. VX08-770-103 Clinical Study Report. Data on file. 2011 August 2011. Report No.
52. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(5):450-3. Epub 2008/04/30.
53. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(8):918-51. Epub 2003/10/14.
54. Cystic Fibrosis Foundation G. Patient Registry: 2008 annual data report to the Center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2009 [updated 2009].
55. Cystic Fibrosis Foundation G. Genetic Carrier Testing. 2012 [cited 2012 03.07.2012]; Available from: <http://www.cff.org/AboutCF/Testing/Genetics/GeneticCarrierTest/>.
56. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(4):589-95. Epub 1998/05/15.
57. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M, Jr., Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(2):255-9. Epub 1998/03/20.

58. LeGrys VA. Sweat analysis proficiency testing for cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2000;30(6):476-80. Epub 2000/12/08.
59. Sens B. SM. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2010. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2011 [22.02.2012]; Available from: http://muko.info/fileadmin/redaktion/Was_wir_tun/Therapiefoerderung/Mukoviszidose2010_verlinkt.pdf.
60. WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS G. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. World Health Organization; 2004 [22.02.2012]; Available from: http://www.cfww.org/docs/who/2002/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf.
61. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *Bmj*. 2007;335(7632):1255-9. Epub 2007/12/15.
62. Cystic Fibrosis Trust G. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. 2011 [cited 2012 June 15th]; Available from: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/CF_Trust_Standards_of_Care_2011_%28website_Apr_12%29.pdf.
63. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
64. 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. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(6):813-20. Epub 2001/12/18.
65. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(9):921-8. Epub 2008/07/29.
66. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999;340(1):23-30. Epub 1999/01/08.
67. 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. *Pediatric pulmonology*. 2010;45(12):1167-72. Epub 2010/08/19.
68. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009;8(2):91-6. Epub 2008/10/28.
69. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *The New England journal of medicine*. 2006;354(3):241-50. Epub 2006/01/20.
70. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(6):567-73. Epub 2008/09/25.
71. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):CD001915. Epub 2009/01/23.
72. Cystic Fibrosis Foundation G. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2009 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: 2010.
73. Cystic Fibrosis Canada G. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2009. 2011.

74. Cystic Fibrosis Trust G. United Kingdom Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2010. 2012 2011. Report No.
75. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011;10 Suppl 2:S24-8. Epub 2011/06/18.
76. 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. Epub 2002/01/18.
77. 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? *The Journal of pediatrics*. 2004;144(6):711-8. Epub 2004/06/12.
78. 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. Epub 2005/10/21.
79. 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. *Pediatric pulmonology*. 2011;46(1):36-44. Epub 2010/09/18.
80. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(6):582-8. Epub 2008/09/25.
81. 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. *Pediatric pulmonology*. 2009;44(8):784-92. Epub 2009/07/15.
82. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2007;132(1):231-7. Epub 2007/07/13.
83. Davies JC, Alton EW. Gene therapy for cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010;7(6):408-14. Epub 2010/10/30.
84. Cystic Fibrosis Mutation Database [database on the Internet]. 2012 [cited 12.03.2012]. Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>.
85. 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. *The New England journal of medicine*. 2011;365(18):1663-72. Epub 2011/11/04.
86. Cystic Fibrosis Foundation G. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2010. 2011.
87. Gesundheitsberichterstattung des Bundes G. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres. 2010 [updated 19.03.2012]; Available from: https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=72736632&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=80980351.
88. Statistisches Bundesamt G. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit 2010. Wiesbaden: 2012 13.02.2012. Report No.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: 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	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im GFTR-Gen.	Oral: 2-mal täglich eine Tablette mit 150mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365 Tage
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit CF im Alter von 12 und älter Jahren mit einer G551D-Mutation im GFTR-Gen.	Oral: 2-mal täglich eine Tablette mit 150mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365 Tage
Best Supportive Care	Patienten mit CF	Kein einheitlicher Behandlungsmodus (siehe Text)	Kontinuierlich	365 Tage

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus von Ivacaftor

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis).

Kalydeco sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Die in CF-Leitlinien empfohlenen Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten bzw. die in Standardleitlinien zur Ernährung empfohlenen Mahlzeiten enthalten ausreichende Mengen an Fett. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete oder eier-, käse-, nuss-, vollmilch- oder fleischhaltige Speisen. Auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, sollte während der Behandlung mit Kalydeco verzichtet werden. **Behandlungsmodi für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Best Supportive Care)**

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige *Best Supportive Care* herangezogen, daher ist kein einzelner Behandlungsmodus zu beschreiben. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine an die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar. Mukolytische Medikamente verringern die Viskosität des Bronchialsekrets, Bronchodilatoren erweitern die Atemwege und entzündungshemmende Präparate helfen bei der Therapie von CF-Patienten mit Asthma. Bei vielen der an CF leidenden Patienten besteht zudem eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Zudem wird ein Untergewicht oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden ebenfalls dauerhaft über das ganze Jahr hin angewendet.

In Tabelle 3-7 sind die in diesem Zusammenhang ausgewählten, repräsentativen Beispiele für die verschiedenen Medikamente aufgeführt, die bei Patienten mit CF zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden.

Tabelle 3-7: Repräsentative Beispiele für Medikamente, bei Patienten mit CF zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden

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

Tabelle 3-8 zeigt die verschiedenen unterschiedlichen, dauerhaft, täglich und 365 Tage im Jahr angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi.

Tabelle 3-8: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendete Medikamente zur systemischen Behandlung der zystischen Fibrose

Bezeichnung des im Rahmen der Best Supportive Care verwendeten Präparats	Wirkstoff	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*
Cayston® (3)	Aztreonam	CF-Patienten mit chron. 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.
Tobi® (4)	Tobramycin	CF-Patienten mit chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 300mg Tobramycin zur Anwendung im Vernebler 2x täglich für 28 Tage, danach 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus
Gernebcin® (5)	Tobramycin	Patienten mit schwerer Infektion durch Tobramycin-empfindliche Erreger, wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind.	Ampulle mit 40, 80 oder 160mg Tobramycin zur Injektion, Infusion und Inhalation
Colistin® (6)	Colistin	CF-Patienten mit chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 80mg Colistimethat-Natrium zur Anwendung im Vernebler 2-3x täglich
Pulmozyme® (7)	Dornase alfa	CF-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC > 40% des Normalwertes	Ampulle mit 2,5mg Dornase alfa zur Inhalation 1x täglich
Kreon® (8)	Pankreatin	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse	Kapseln mit 150, 300 oder 400mg Pankreas-Pulver mit Lipase zur oralen Einnahme 1-4x täglich
*gemäß Fachinformationen der einzelnen Präparate (3-8), bezogen über Rote Liste, Stand Februar 2012 (2)			

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit CF im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.	365
Best Supportive Care		
Aztreonam (Cayston®)	CF-Patienten mit chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28 Tage-Zyklus mit + 28 Tage-Zyklus ohne Medikation
Tobramycin (Tobi®)	Patienten mit CF und chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28 Tage-Zyklus mit + 28 Tage-Zyklus ohne Medikation
Tobramycin (Gernebein®)	Patienten mit schwerer Infektion durch Tobramycinempfindliche Erreger, wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind.	bis zu 365, je nach Chronizität
Colistin (Colistin®)	Patienten mit CF und chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	bis zu 365, je nach Chronizität
Dornase alfa (Pulmozyme®)	Patienten mit CF im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC > 40% des Normalwertes	365
Pankreatin (Kreon®)	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.	365

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 der G551D-Mutation bestehenden Gating-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 *Best Supportive Care* herangezogen, daher ist kein einzelnes, jährliches Behandlungsintervall zu beschreiben.

Tabelle 3-9 zeigt die verschiedenen angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit ihren theoretischen Behandlungsdauern. Diese können je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus den jeweiligen Fachinformationen stark abweichen und geringer ausfallen. So wird eine Antibiotikatherapie im Mittel nur für 225,0 Tage bei inhalierten und für 267,7 Tage bei oralen Antibiotika vorgenommen (9).

Ivacaftor macht die *Best Supportive Care* nicht obsolet, aber in Bezug auf die Antibiotika gibt es einen klaren Beleg, dass der Verbrauch reduziert wird (10), und bei den anderen im Rahmen der *Best Supportive Care* angewendeten Medikamenten ist eine Reduktion aufgrund der ursächlichen Wirkung von Ivacaftor zumindest wahrscheinlich.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ivacaftor (Kalydeco®)	DDD = 2 Tabletten à 150mg = 2x150mg = 300mg Ivacaftor Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten/Patient = 730x150mg = 109.500mg/Patient
<i>Best Supportive Care</i>	siehe Text

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 *Best Supportive Care* herangezogen,

daher ist kein einzelner Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelbar. Tabelle 3-11 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 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente

Bezeichnung des im Rahmen der Best Supportive Care verwendeten Präparats	Wirkstoff	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient* (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cayston [®]	Aztreonam	DDD = 4g Jahresdurchschnittsverbrauch: 546,5 Ampullen = 0,075g x 547,5 = 41,0625g/Patient
Tobi [®]	Tobramycin	DDD = 0,3g inhalative Lösung Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Ampullen = 0,3g x 365/Patient = 109,5g/Patient
Gernebcin [®]	Tobramycin	DDD = 0,3g inhalative Lösung Jahresdurchschnittsverbrauch: 0,3g x 365/Patient = 109,5g/Patient
Colistin [®]	Colistin	DDD = 3.000.000 Einheiten inhalative Lösung Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.095.000.000 Einheiten/Patient
Pulmozyme [®]	Dornase alfa	DDD = 2,5mg inhalative Lösung Jahresdurchschnittsverbrauch: 2,5mg*365/Patient = 912,5mg/Patient
Kreon [®]	Pankreatin	DDD = 15.000 – 20.000 Einheiten/kg Körpergewicht pro Patient Jahresdurchschnittsverbrauch: = 5.475.000 – 7.300.000 Einheiten/kg Körpergewicht pro Patient = durchschnittlich 6.387.000 Einheiten/kg Körpergewicht pro Patient

*DDD für das jeweilige Medikament aus: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012 (9). 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 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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
Ivacaftor (Kalydeco™)	€25.504,20 (56 Tabletten à 150mg)	€22.174,15
<i>Best Supportive Care</i>	siehe Text	Siehe Text

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Packungsgröße von Ivacaftor entspricht derjenigen aus der Produkt- und Gebrauchsinformation von Kalydeco™ (1). Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige *Best Supportive Care* herangezogen (siehe Abschnitt 3.1). Tabelle 3-13 zeigt die verschiedenen Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit den entsprechenden Kosten. Diese wurden sowohl der Roten Liste (2) als auch der Lauer-Taxe (10) entnommen. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berechnet als die Apothekenabgabepreise abzüglich der Pflichtrabatte der Apotheken sowie der pharmazeutischen Unternehmer. Für Kalydeco™ beläuft sich diese Rechnung auf €25.504,20 – Pflichtrabatt des Unternehmens: 0,16 x 20.800,00 [Herstellerabgabepreis] – Pflichtrabatt der Apotheken: €2,05 = €22.174,15.

Tabelle 3-13: Kosten repräsentativer bei CF eingesetzter 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®	€3.672,65 (84 Durchstechfl. Pulv. à 75mg)	€3.198,60
Tobi®	€3.357,76 (56 Ampullen à 5ml/300mg)	€2.924,81
Colistin®	€252,41 (14 Fl. Pulv. à 80mg [1.000.000 IE])	€219,75
	€978,13 (56 Fl. Pulv. à 80mg [1.000.000 IE])	€853,62
Gernebcin®	€85,62	€68,67

	(10 Amp. 1ml à 40mg) €141,05	€113,50
	(10 Amp. 2ml à 80mg) €269,45	€216,81
	(20 Amp. 2ml à 80mg) €774,74	€628,77
	(60 Amp. 2ml à 80mg) €271,62	€257,18
	(10 Amp. 2ml à 160mg) €1538,62	€1464,03
	(60 Amp. 2ml à 160mg)	
Pulmozyme®	€260,81 (6 Kunststoffamp. 2,5ml à 2,5mg [1.000 E/ml]) €1144,74 (30 Kunststoffamp. 2,5ml à 2,5mg [1.000 E/ml])	€222,39 €977,91
Kreon®	€14,67 (50 msr. Hartkps. à 150mg = 10.000 FIP E Lipase) €26,20 (100 msr. Hartkps. À 150 mg =10.000 FIP E Lipase) €46,76 (200 msr. Hartkps. à 150 mg = 10.000 FIP E Lipase) €30,19 (50 msr. Hartkps. à 300mg = 25.000 FIP E Lipase) €53,70 (100 msr. Hartkps. À 300 mg= 25.000 FIP E Lipase) €95,51 (200 msr. Hartkps. à 300 mg= 25.000 FIP E Lipase) €43,54 (50 msr. Hartkps. à 400mg = 40.000 FIP E Lipase) €77,47 (100 msr. Hartkps. À 400 mg = 40.000 FIP E Lipase) €137,79 (200 msr. Hartkps. à 400 mg = 40.000 FIP E Lipase)	€13,94 €24,89 €44,42 €27,68 €51,02 €90,73 €41,36 €73,60 €130,90

Quelle: Rote Liste, Stand Februar 2012 (2), Lauer-Taxe (10)

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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®)	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen SOWIE Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren und älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen	Bestimmung des Genotyps der CFTR-Mutation	1	einmalig
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen SOWIE Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren und älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen	Leberfunktionstests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Transaminasen)	1x vor Therapiebeginn, 3x im ersten Behandlungsjahr, sodann 1x jährlich	1 bis 4
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Behandlung mit Ivacaftor erfordert die Genotypisierung der vorliegenden CFTR-Mutation sowie kontinuierliche Leberfunktionstests als zusätzliche GKV-Leistungen (1).

Heutzutage erfolgt eine routinemäßige Bestimmung der bei CF-Patienten vorliegenden CFTR-Mutation. Allerdings sind 15% der Patienten, deren Diagnose gestellt wurde, bevor diese Genotypisierung Usus war, bisher noch nicht getestet worden (11). Für diese Sonderfälle

ist eine Bestimmung der bestehenden CFTR-Mutation notwendig. Diese Maßnahme ist ein einmaliger Aufwand in Höhe von €577,59 (EBM-Ziffer 11351, 16.480 Punkte, Punktwert = €0,035048, entsprechend des durch den Erweiterten Bundesausschuss festgelegten Orientierungspunktwerts). (12, 13).

In Patientengruppen mit erhöhten Laborwerten der Alanin- (ALT) und/oder Aspartat-Transaminase (AST) in der Anamnese wurden erhöhte ALT- und/oder AST-Werte nach der Behandlung mit Ivacaftor ermittelt. Daher besteht die Empfehlung, vor Beginn der Therapie mit Ivacaftor Leberfunktionstests durchführen zu lassen. Diese sollten im ersten Behandlungsjahr zudem alle 3 Monate erfolgen und sodann jährlich. 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 (13). Somit ergeben sich gegebenenfalls Kosten in Höhe von je €0,50, die einmalig vor Beginn der Therapie anfallen, sowie von je €1,50 im ersten Behandlungsjahr und €0,50 in den Folgejahren, falls der behandelnde Arzt der Empfehlung folgt, Leberfunktionstests durchführen zu lassen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Bestimmung des Genotyps der CFTR-Mutation	€577,59
Bestimmung der Alanin-transaminase (ALT)	€0,25
Bestimmung der Aspartat-Transaminase (AST)	€0,25

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

Bestimmung des Genotyps der vorliegenden CFTR-Mutation ist ein einmaliger Aufwand in Höhe von €577,59 (EBM-Ziffer 11351, 16.480 Punkte, Punktwert = €0,035048, entsprechend des durch den Erweiterten Bundesausschuss festgelegten Orientierungspunktwerts). (12, 13).

Die Bestimmung der ALT erfolgt nach EBM-Ziffer 32069 und wird mit je €0,25 vergütet, die Bestimmung der AST nach EBM-Ziffer 32070 und wird ebenfalls mit je €0,25 vergütet (13). Somit ergeben sich gegebenenfalls Kosten in Höhe von je €0,50, die einmalig vor Beginn der Therapie anfallen, sowie von je €1,50 im ersten Behandlungsjahr und €0,50 in den Folgejahren, falls der behandelnde Arzt der Empfehlung folgt, Leberfunktionstests durchführen zu lassen.

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (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 3-16: 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®)	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen	Bestimmung des Genotyps der CFTR-Mutation	€577,59 (einmalig)	=15% von $25 \times €577,59 = 0,15 \times €14.439,75 = €2.165,96$
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren und älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen	Bestimmung des Genotyps der CFTR-Mutation	€577,59 (einmalig)	15% von $129 \times €577,59 = 0,15 \times €74.509,11 = €11.176,37$
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen	Bestimmung der Alanin-Transaminase (ALT)	1 bis 4 mal €0,25 = €0,25 bis €1,00	=25 x (€0,25 bis €1,00) = €6,25 bis €25,00
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren und älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen	Bestimmung der Alanin-Transaminase (ALT)	1 bis 4 mal €0,25 = €0,25 bis €1,00	=129 x (€0,25 bis €1,00) = €32,25 bis €129,00
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen	Bestimmung der Aspartat-Transaminase (AST)	1 bis 4 mal €0,25 = €0,25 bis €1,00	=25 x (€0,25 bis €1,00) = €6,25 bis €25,00
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren und älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen	Bestimmung der Aspartat-Transaminase (AST)	1 bis 4 mal €0,25 = €0,25 bis €1,00	=129 x (€0,25 bis €1,00) = €32,25 bis €129,00
Best Supportive Care	Patienten mit CF	Keine	Keine	Keine

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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 [®])	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im GFTR-Gen.	€289.056,38 bis €289.635,47	€7.226.403,35 bis €7.228.613,06
Ivacaftor (Kalydeco [®])	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im GFTR-Gen.	€289.056,38 bis €289.635,47	€37.288.273,53 bis €37.299.643,40
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	ca. €12.671,67,- Siehe Text	ca. €1.951.437,18 Siehe Text

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige *Best Supportive Care* herangezogen. Tabelle 3-18 zeigt die verschiedenen angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit den entsprechenden Jahrestherapiekosten

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten GKV repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Cayston [®]	Patienten mit CF und chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bei 547,5 Durchstechfl. Pulv./Jahr €23.937,81	20.848,01
Tobi [®]	Patienten mit CF und chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bei 365 Ampullen/Jahr: €21.885,40	€19.063,49
Gernebcin [®]	Patienten mit schwerer Infektion durch Tobramycinempfindliche Erreger, wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind.	€17.549,88 bis €23.438,48	€14.343,82 bis €18.798,41
Colistin [®]	Patienten mit CF mit chron.	€19.125,94 bis	€16.691,32 bis

	Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	€19.742,07	€17.187,59
Pulmozyme®	Patienten mit CF im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC > 40% des Normalwertes	€13.927,67 bis €15.865,94	€11.897,90 bis €13.528,73
Kreon®	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.	€110,00 bis €187,49 pro kg Körpergewicht	€104,51 bis €178,07 pro kg Körpergewicht

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

*Theoretische Werte entsprechend des DDD aus Tabelle 3-11.

Eine deutsche Studie zu den Kosten der Behandlung von deutschen pädiatrischen Patienten aus dem Jahr 1996 mit CF ergab eine Zahl von €23.989 an Jahrestherapiekosten, angeglichen an die Medikamentenpreise des Jahres 2003 (14). Diese versteht sich als Summe der Therapieoptionen aus der *Best Supportive Care*, inklusive der Behandlung mit Antibiotika, Dornase Alpha sowie Pankreasenzymen in individuell unterschiedlichen Kombinationen und Gewichtungen. Dieser Betrag erhöht sich nach Einbezug der Inflationsraten zwischen 2003 und 2010 in Deutschland auf mindestens €26.961 (15). Der Anteil der Medikamentenkosten betrug 47%. Anzumerken ist dabei, dass diese Zahl für pädiatrische Patienten ermittelt wurde und die Jahrestherapiekosten für ältere Patienten deutlich höher ausfallen, denn bereits innerhalb der ersten 18 Jahre verdoppeln sich die Kosten aufgrund der hochpreisigen ambulanten Therapie und der häufigeren und verlängerten Krankenhausaufenthalte (14).

In einer weiteren 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 (16). 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 (17). 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 (18). 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 Best Supportive Care nur als Spannweiten ermittelt und dargestellt werden.

Die CF ist eine im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich ausgleichsfähige Erkrankung (im Jahr 2011 hierarchisierte Morbiditätsgruppe [HMG] 217 für Patienten ab

11 Jahren und HMG 218 für Patienten bis 12 Jahre). Diese HMGs waren im Jahr 2011 mit ca. 23.000€ bzw. ca. 11.000€ bewertet (19).

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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Wirksamkeit von Ivacaftor wurde als eine Therapie zur Modulierung der Ursache der CF und als Begleittherapie zur *Best Supportive Care* evaluiert, d. h. zusätzlich zu der bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung der Symptome der CF. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der *Best Supportive Care* um eine heterogene Palette an Therapien mit völlig verschiedenen Behandlungsansätzen handelt (z. B. Enzymersatztherapie, Antibiotika, DNase), lässt sich hier kein einheitliches Bild zur Versorgungssituation erstellen.

Aufgrund der ungünstigen Prognose der CF und der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die mit den zurzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen einhergehen, kann eine hohe Akzeptanz von Ivacaftor bei den Patienten vorausgesetzt werden. Es ist davon auszugehen, dass Ivacaftor von allen Patienten in der Zielgruppe zusätzlich zur *Best Supportive Care* eingesetzt werden wird. Die Inzidenz therapiebezogener unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Ivacaftor war in den Zulassungsstudien gering (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Die Anzahl von Studienabbrüchen unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht. Daher kann nicht von einer bedeutsamen Verminderung der Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen oder Therapieabbrüchen gerechnet werden. Es bestehen zudem keine Hinweise auf einen zu erwartenden Unterschied der Versorgung im ambulanten oder stationären Bereich.

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.

Es ist davon auszugehen, dass alle an CF leidenden Patienten, die eine G551D-Mutation auf dem CFTR-Gen tragen, mit Ivacaftor behandelt werden. Unter der Voraussetzung einer stabilen Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in der Zielpopulation ist daher auch von keiner Veränderung der Versorgungsanteile zu erwarten, nachdem sich die Therapie mit

Ivacaftor etabliert hat. Aufgrund der Tatsache, dass die Therapie mit Ivacaftor zum Auftreten von deutlich weniger Episoden antibiotikpflichtiger pulmonaler Exazerbationen führt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.2), die Lungenfunktion verbessert und das Körpergewicht normalisiert, ist damit zu rechnen, dass die Behandlung mit der *Best Supportive Care* an Stellenwert verlieren wird, zusammen mit den damit verbundenen Kosten, insbesondere der Verbrauch an Antibiotika.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Rote Liste (2), die Lauer-Taxe (10) sowie die Fachinformationen der jeweiligen Präparate (3-8) wurden herangezogen, um folgende Informationen über die Behandlung mit den Vertretern der *Best Supportive Care* zu ermitteln:

- Behandlungsmodi
- Apothekenabgabepreise

Die amtliche Fassung des ATC-Index mit den entsprechenden daily defined doses (DDD) wurde vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) erstellt und vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben. Dieses Dokument diente als Grundlage für die Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs der einzelnen Vertreter der *Best Supportive Care*.

Der Beschreibung der Behandlungskosten von Patienten mit CF liegen weitere Studien zugrunde, die aus einer webbasierten Suche über Medline mithilfe der Suchbegriffe

("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("germany"[MeSH Terms] OR "germany"[All Fields])

Das Resultat dieser Suche waren 27 Treffer, aus denen diejenigen ausgeschlossen wurden, die sich nicht mit der Erfassung von Medikamentenkosten befassen und deren Publikationsdatum älter als 10 Jahre war. Es verbleiben die in Abschnitt 3.3.8 genannten.

Zudem wurde der einheitliche Bewertungsmaßstab der kassenärztlichen Bundesvereinigung zur Ermittlung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Vertex Pharmaceuticals, Inc. "Fach- Und Gebrauchsinformation Kalydeco." (2012).
2. Rote Liste Service GmbH. Rote Liste. 2012 [cited 2012 June 15th]; Available from: <http://www.rote-liste.de>
3. Gilead Sciences GmbH. "Fach- Und Gebrauchsinformation Cayston." (2012).
4. Novartis Pharma GmbH. "Fach- Und Gebrauchsinformation Tobii." (2011).
5. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. "Fach- Und Gebrauchsinformation Gernebcin." (2010).
6. Forest Laboratories. "Fach- Und Gebrauchsinformation Colistin." (2010).
7. Roche Pharma AG. "Fach- Und Gebrauchsinformation Pulmozyme." (2009).
8. Abbott Arzneimittel GmbH. "Fach- Und Gebrauchsinformation Kreon." (2010).
9. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) G. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2012
10. Lauer-Fischer. "Webapo Lauer-Taxe." <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapor-lauer-taxe/>.
11. Sens B. SM. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2010. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2011
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung G. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. 2012.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung G. Regeln zur Honorarverteilung. 2010.
14. Baumann U, Stocklossa C, Greiner W, von der Schulenburg JM, von der Hardt H. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2003;2(2):84-90. Epub 2004/10/07.
15. Wirtschaftskammer Österreich G. Inflationsraten - Veränderung der Verbraucherpreise. 2012.
16. Eidt-Koch D, Wagner TO, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg JM. Outpatient medication costs of patients with cystic fibrosis in Germany. *Applied health economics and health policy*. 2010;8(2):111-8.
17. Baltin CT, Smaczny C, Wagner TO. [Drug treatment of cystic fibrosis - cost patterns and savings potential for outpatient treatment]. *Medizinische Klinik*. 2010;105(12):887-900. Epub 2011/01/18. Medikamentöse Behandlung von Mukoviszidose - Kostenstruktur und Einsparpotenzial der ambulanten Behandlung.
18. 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. Epub 2012/06/14

19. Bundesversicherungsamt. Risikostrukturausgleich – Berechnungsvordruck Forderungen und Verpflichtungen für die KJI 2011. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/nn_1046668/DE/Risikostrukturausgleich/Schaetz_erkreis/KJI_2011.html [zuletzt geöffnet: 18.07.2012].

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™ (1).

Anwendungsgebiete

Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen

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, sollte das Vorliegen der G551D-Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kalydeco bei Patienten ab 65 Jahren wurden nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Vorsicht wird geraten bei der Anwendung von Ivacaftor 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. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von 150 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten wird daher nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In diesem Fall sollte mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag begonnen werden. 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) sollte Kalydeco in einer Dosis von 150 mg zweimal wöchentlich eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) sollte Kalydeco einmal täglich als Tagesdosis von 150 mg eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1 und 2 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine G551D-Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens aufwiesen. Von Patienten mit einem prozentualen Sollwert der Einsekundenkapazität (FEV_1 – forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) von weniger als 40 % (4 Patienten mit einer Behandlungsdauer von 96 Wochen und 8 Patienten mit einer Behandlungsdauer von 48 Wochen) sind nur begrenzte Daten verfügbar. Die maximale Behandlungsdauer betrug bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, 96 Wochen; längerfristige Sicherheitsdaten liegen bislang nicht vor.

CF-Patienten ohne G551D-Mutation im CFTR-Gen

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 FEV_1 . An anderen Populationen von CF-Patienten wurde Ivacaftor nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Moderate Transaminasenanstiege [Alanintransaminase (ALT) oder Aspartattransaminase (AST)] sind bei CF-Patienten häufig. In klinischen Studien waren die Inzidenz und die klinischen Merkmale von Transaminaseanstiegen zwischen den Patienten in der Ivacaftor-Gruppe und der Placebo-Gruppe insgesamt vergleichbar. In der Untergruppe von Patienten

mit Transaminaseanstiegen 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 Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Patienten, bei denen es während der Behandlung zu einem unerklärlichen Anstieg der Transaminasenspiegel kommt, sollten bis zur Rückbildung der pathologischen Werte engmaschig kontrolliert werden, und nach einer Beurteilung des Nutzens und der Risiken der Behandlung für den einzelnen Patienten ist eine Fortsetzung der Behandlung abzuwägen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird bei der Anwendung von Kalydeco zur Vorsicht geraten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Kalydeco 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 diesem Fall sollte für die Einleitung der Behandlung ein Dosierungsintervall von 150 mg Kalydeco jeden zweiten Tag gewählt werden.

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten im Zustand nach Organtransplantation wurde Kalydeco nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 [der Fachinformation].

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Ivacaftor ist ein Substrat der Isoenzyme CYP3A4 und CYP3A5. Arzneimittel, welche die CYP3A-Aktivität hemmen oder induzieren können deshalb die Pharmakokinetik von Ivacaftor beeinflussen. 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 das Potential zur Hemmung von P-Glycoprotein (P-gp) und CYP2C9 besitzt. Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit potenten und mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. Die Ivacaftor-Exposition wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Kalydeco führen kann.

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

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und ein potentieller Inhibitor von P-gp und 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 Ivacaftor-Exposition [gemessen als Fläche unter der Kurve (AUC)] um das 8,5-Fache und die Hydroxymethylivacaftor (M1)-Exposition um das 1,7-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 150 mg zweimal wöchentlich empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und die M1-Exposition um das 1,9-Fache. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 150 mg einmal täglich empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Kalydeco mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Ivacaftor-Exposition kommen. Während der Behandlung mit Kalydeco sollte auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, verzichtet werden.

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Ivacaftor-Exposition (AUC) um 89 % und der M1-Exposition um 75 %. 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 Exposition gegenüber Ivacaftor reduzieren und damit auch die Wirksamkeit von Kalydeco herabsetzen.

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden:

CYP3A-, P-gp- oder CYP2C9-Substrate

Ivacaftor und sein M1-Metabolit besitzen das Potential zur Hemmung von CYP3A und P-gp. Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Midazolam-Exposition um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Die Anwendung von Kalydeco kann die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die 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 Expositionen gegenüber dem oralen Kontrazeptivum. Es wird nicht damit gerechnet, 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 Rosiglitazon-Exposition. 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 Desipramin-Exposition. Daher ist bei CYP2D6-Substraten wie Desipramin keine Dosisanpassung erforderlich.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 in der Muttermilch ausgeschieden werden. Für Ivacaftor konnte gezeigt werden, dass es in die Milch laktierender weiblicher Ratten sezerniert wird. Die sichere Anwendung von Kalydeco während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Kalydeco sollte während der Stillzeit nur 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 (ungefähr das 5- bzw. 6-Fache der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis (MRHD) basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten), wenn die Muttertiere vor und während der Frühschwangerschaft damit behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.3). Bei Gabe

von = 100 mg/kg/Tag (ungefähr das 3-Fache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Patienten, die Kalydeco erhielten, wurde über Schwindel berichtet, was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen könnte. Patienten, bei denen es zu Schwindel kommt, sind anzuweisen, so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, bis sich die Symptome zurückbilden.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Laut des European Public Assessment Report (EPAR), Kapitel 4 (*Recommendations*), Abschnitt „*Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product*“ (Seite 87) bestehen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Ivacaftor („*not applicable*“) (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 Abweichungen zu den zuvor genannten Anforderungen.

3.4.3 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 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung (3)

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige nachgewiesene Risiken - Keine		

Wichtige potenzielle Risiken		
Auswirkungen auf Leberfunktionstests	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Studie 105 – Open-Label-Verlängerungsstudie zur Beurteilung der Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von VX-770 bei Patienten mit zystischer Fibrose ▪ 2-Jahres-Verlaufskontrolle der Patienten, welche folgende Studien vorzeitig abgebrochen hatten: VX08-770-102 (<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation</i>), VX08-770-103 (<i>A Phase 3, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX-770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation</i>) und VX08-770-104 (<i>A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR-Mutation</i>) 	<p>In die Fachinformation wurde das Monitoring und die Behandlung von Transaminasewerten aufgenommen.</p> <p>In der Fachinformation werden die Inzidenz erhöhter Transaminasewerte sowie die Abbruchrate in den klinischen Studien beschrieben.</p>
Katarakt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Pläne für die klinische Beurteilung: Eine vollständige ophthalmologische Untersuchung wurde für die Patienten in Studie VX08-770-105 zwischen 6 und 11 Jahren hinzugefügt. <p>Pläne für die nicht-klinische Beurteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Review und Einreichung des finalen Studienreports der Toxizitätsstudie an jungen Ratten (Studie VX-770-TX-025), inklusive histopathologischer Befunde ▪ Einreichung eines Reports bezüglich histologischer Untersuchungen aus 	<p>Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen wird untersucht. Die vorläufige Beurteilung besagt, dass für Kinder im Alter von 6 Jahren und älter kein zusätzliches Risiko besteht. Daher wird davon ausgegangen, dass es nicht notwendig ist, nach der Zulassung Maßnahmen zur Risikominimierung vorzuschlagen.</p>

	Kopfsektionen der in Alkohol konservierten Föten aus der Embryo-Fötal-Studie an Ratten	
Gleichzeitige Gabe starker CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Studie 105 ▪ 2-Jahres-Verlaufskontrolle der Patienten, welche folgende Studien vorzeitig abgebrochen hatten: VX08-770-102, VX08-770-103 und VX08-770-104. ▪ Explorative Maßnahmen zur Dosisoptimierung 	<p>Folgende Abschnitte aus der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anwendungsgebiete ▪ Dosierung und Art der Anwendung ▪ Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ▪ Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen ▪ Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Kardiale Arrhythmien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Studie 105 ▪ 2-Jahres-Verlaufskontrolle der Patienten, welche folgende Studien vorzeitig abgebrochen hatten: VX08-770-102, VX08-770-103 und VX08-770-104. 	<p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen basieren auf einem theoretischen Risiko aus nicht-klinischen Befunden, das für Menschen bisher nicht bestätigt wurde.</p> <p>In der Fachinformation (Abschnitt Präklinische Daten zur Sicherheit) ist Folgendes aufgeführt:</p> <p><i>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 Cmax (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</i></p>

		<p>wurde 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>Off-Label-Gebrauch bei Kindern unter 6 Jahren und bei Patienten mit anderen Mutationen (außer G551D CFTR-Gatingmutationen und nicht-Klasse-III-Mutationen)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Langzeit Sicherheitsstudie: Eine Beobachtungsstudie zur Beurteilung der Langzeit-Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose ▪ Studie 110 ▪ Studie 111 	<p>Die Fachinformation enthält folgende Hinweise:</p> <p>Anwendungsgebiete Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.</p> <p>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, sollte das Vorliegen der G551D-Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen beim Gebrauch</p> <p>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>CF-Patienten ohne G551D-Mutation im CFTR-Gen</u> 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</p>

		<i>Unterschied beim FEV1 (siehe Abschnitt 5.1). An anderen Populationen von CF-Patienten wurde Ivacaftor nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nicht empfohlen.</i>
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Langzeit Sicherheitsstudie 	Die Fachinformation beschreibt die verfügbaren Daten bezüglich der Sicherheit bei schwangeren und stillenden Frauen.
Pulmonale Exazerbationen und bakterielle Kolonisierung des Sputums bei Langzeitbehandlung mit Ivacaftor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Studie 105 ▪ 2-Jahres-Verlaufskontrolle der Patienten, welche folgende Studien vorzeitig abgebrochen hatten: VX08-770-102, VX08-770-103 und VX08-770-104. ▪ Langzeit Sicherheitsstudie 	<p>Die Fachinformation gibt Informationen über die bakterielle Kolonisierung des Sputums als unerwünschte Medikamentenwirkung.</p> <p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten aus den gepoolten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien auftraten waren Abdominalschmerzen (15,6% vs. 12,5% unter Placebo), Diarrhöe (12,8% vs. 9,6% unter Placebo), Schwindel (9,2% vs. 1,0% unter Placebo), Hautausschlag (12,8% vs. 6,7% unter Placebo), Reaktionen der oberen Atemwege (inklusive Infektionen der oberen Atemwege, nasale Obstruktion, pharyngeales Erythem, oropharyngeale Schmerzen, Rhinitis, Sinusobstruktion und Nasopharyngitis) (63,3% vs. 50,0% unter Placebo) sowie Bakterien im Sputum (7,3% vs. 3,8% unter Placebo).</p> <p>Die meisten dieser Ereignisse waren von leichter oder moderater Intensität, wurden leicht erkannt und waren</p>

		reversibel. Sie konnten ohne Unterbrechung der Therapie behandelt werden.
Anwendung bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Studie 105 ▪ Studie 110 ▪ Studie 111 ▪ Studie 112 (inklusive der 2-Jahres-Verlaufskontrolle der Patienten aus Studie 110) ▪ 2-Jahres-Verlaufskontrolle der Patienten, welche folgende Studien vorzeitig abgebrochen hatten: VX08-770-103 ▪ Langzeit Sicherheitsstudie ▪ PK-Analyse zur Entwicklung möglicher alternativer Dosierungsregimes zur Vermeidung einer Überexposition relativ zu älteren Kindern und Erwachsenen 	<p>In der Fachinformation wird die limitierte Kenntnis über das Sicherheitsprofil von Ivacaftor bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren bestätigt.</p> <p>Die Fachinformation enthält Angaben zur Pharmakokinetik in pädiatrischen Populationen, inklusive:</p> <p><i>Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse unterscheidet sich die Resorption bei Kindern (2,99 h für eine Null-Resorption und 0,546 h⁻¹ für die Resorptionsratenkonstante (ka)) nicht von der Erwachsener. Jedoch war die vorhergesagte Gesamtkörperclearance bei Kindern niedriger (z. B. 10 l/h bei einem Jungen von 20 kg) als bei Erwachsenen (z. B. 18,9 l/h bei einem Mann von 70 kg), was nach der Expositionsbestimmung anhand von Beobachtungsdaten zu einer höheren AUC bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen führte.. Ausgehend von den Expositionsbestimmungen anhand von Beobachtungsdaten aus Phase-2- und Phase-3-Studien, führte das Dosisregime mit 150 mg alle 12 Std. zu einer medianen und mittleren (SD) Ivacaftor C_{min} von 752 und 1.180 (854) ng/ml für 6 bis 11 Jahre alte Teilnehmer, von 492 und 556 (356) ng/ml für 12 bis 17 Jahre alte Teilnehmer und von 690 bis 774 (468) ng/ml für Erwachsene. Die entsprechenden Median- und Mittelwerte für die AUC waren 16.560 und 18.200 (6.547) ng/ml.h für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren, 8.122 und 8.536 (3.064) ng/ml.h für Jugendliche</i></p>

		<p>im Alter zwischen 12 und 17 Jahren und 8.770 und 9.508 (3.763) ng/ml.h für Erwachsene.</p>
<p>Patienten mit FEV₁ <40%</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Studie 105 ▪ 2-Jahres-Verlaufskontrolle der Patienten, welche folgende Studien vorzeitig abgebrochen hatten: VX08-770-102, VX08-770-103 und VX08-770-104. ▪ Langzeit Sicherheitsstudie 	<p>Die Fachinformation bestätigt Folgendes:</p> <p><i>Von Patienten mit einem prozentualen Sollwert der Einsekundenkapazität (FEV₁ – forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) von weniger als 40 % (4 Patienten mit einer Behandlungsdauer von 96 Wochen und 8 Patienten mit einer Behandlungsdauer von 48 Wochen) sind nur begrenzte Daten verfügbar. Die maximale Behandlungsdauer betrug bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, 96 Wochen; längerfristige Sicherheitsdaten liegen bislang nicht vor.</i></p>
<p>Sicherheit von Patienten mit Herzerkrankungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Langzeit Sicherheitsstudie 	<p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen basieren auf einem theoretischen Risiko aus nicht-klinischen Befunden, das für Menschen bisher nicht bestätigt wurde.</p> <p>In der Fachinformation (Abschnitt Präklinische Daten zur Sicherheit) ist Folgendes aufgeführt:</p> <p><i>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 Cmax (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</i></p>

		<p>wurde 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>
Langzeit-Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Studie 105 ▪ 2-Jahres-Verlaufskontrolle der Patienten, welche folgende Studien vorzeitig abgebrochen hatten: VX08-770-102, VX08-770-103 und VX08-770-104. ▪ Langzeit Sicherheitsstudie ▪ Studie 109 ▪ Studie 112 	<p>Auszug aus der Fachinformation:</p> <p><i>Die maximale Behandlungsdauer betrug bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, 96 Wochen; längerfristige Sicherheitsdaten liegen bislang nicht vor.</i></p> <p>Die Fachinformation beschreibt die verfügbare klinische Evidenz, inklusive der Anzahl und des Ausmaßes der Exposition aus klinischen Studien.</p>
Klinische Relevanz der P-gp-Inhibition durch Ivacaftor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Digitoxin DDI-Studie – <i>An Open-Label Phase-I-Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Ivacaftor (VX-770) on the Pharmacokinetics of Digitoxin</i> 	<p>Die Interaktion wird in der Fachinformation beschrieben:</p> <p><i>Ivacaftor und sein M1-Metabolit besitzen das Potential zur Hemmung von CYP3A und P-gp. Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Midazolam-Exposition um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Die Anwendung von Kalydeco kann die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A und/oder P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten</i></p>

		<p><i>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.</i></p>
<p>Patienten mit moderaten bis schweren Leberfunktionsstörungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beobachtung mittels routinemäßiger Pharmakovigilanzprozeduren ▪ Langzeit Sicherheitsstudie ▪ Maßnahmen zur Dosisoptimierung 	<p>Die Fachinformation beschreibt die Dosisfindung und die Verabreichungsmethode sowie die Vorsichtsmaßnahmen bei der Gabe an diese Patienten.</p> <p>Die Fachinformation beschreibt weitere Details zu den Ergebnissen aus dem klinischen Entwicklungsprogramm:</p> <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u> <i>Nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Ivacaftor wiesen 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-Cmax (Mittelwert (±SD) von 735 (331) ng/ml), jedoch einen ungefähr zweifachen Anstieg der Ivacaftor-AUC_{0-∞} (Mittelwert (±SD) von 16.800 (6.140) ng*h/ml) auf. Simulationen für die Vorhersage der Ivacaftor-Exposition im Steady-State zeigten, dass die Reduktion der Dosis von 150 mg alle 12 Stunden auf 150 mg einmal täglich bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion</i></p>

		<p>zu vergleichbaren C_{min}-Werten im Steady-State führen würde, wie man sie mit einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden bei CF-Patienten erreicht. Daher wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine auf 150 mg einmal täglich reduzierte Dosierung 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-∞} weniger als das Doppelte beträgt. Daher ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. 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 Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird deshalb nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In diesem Fall sollte mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag begonnen werden. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.</p>
--	--	---

Folgende weitere Pharmakovigilanzmaßnahmen sind nach Meinung des *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP) zusätzlich zu den routinemäßigen Maßnahmen notwendig, um einige der Sicherheitsbedenken weiter zu untersuchen:

Tabelle 3-20: Zusätzlich vom CHMP geforderte Pharmakovigilanzmaßnahmen (3)

Beschreibung	Termin
Der Antragsteller sollte eine 5-jährige Langzeit-Beobachtungsstudie mit Ivacaftor an Patienten mit CF durchführen, inklusive mikrobiologischer und klinischer Endpunkte (z. B. Exazerbationen), gemäß dem mit dem CHMP besprochenen Protokoll. Der Antragsteller soll jährliche Interimsanalysen und den finalen CSR liefern.	Interimsberichte: jährlich Finaler CSR: Dezember 2017
Der Antragsteller soll den finalen klinischen Studienbericht der laufenden Studie VX08-770-105 abliefern, in dem die Langzeit-Sicherheit und –Wirksamkeit bei Patienten mit CF evaluiert wird. Der Antragsteller soll zudem im Rahmen der periodischen Sicherheitsupdate-reports jährliche Interimsreports abliefern.	Interimsberichte: jährlich Finaler CSR: Dezember 2015
Der Antragsteller soll den finalen klinischen Studienbericht zur Toxizitätsstudie an jungen Ratten (VX-770-TX-025) abliefern, inklusive der histopathologischen Ergebnisse.	Juni 2012
Der Antragsteller soll Bemühungen anstellen, die Kopfschnitte der in Alkohol aufbewahrten Föten aus der Studie an embryo-fötalen Ratten zu beschaffen, deren Augen histologisch untersuchen und die Ergebnisse an das CHMP übermitteln.	Dezember 2012
Der Antragsteller soll den finalen CSR der Phase I-Studie an gesunden Freiwilligen zur Untersuchung der Auswirkungen von Ivacaftor auf die Pharmakokinetik von Digoxin abliefern-	Dezember 2013
Der Antragsteller soll den finalen CSR der Studie 111 abliefern (<i>A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation</i>)	Juni 2015
Der Antragsteller soll den finalen CSR der Studie VX11-770-110 abliefern (<i>A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation</i>)	September 2014
Der Antragsteller soll die Analyse der PK-Daten mit dem Antrag auf mögliche zusätzliche Wirkstärken von Ivacaftor, die in modifizierten Dosierungsregimes bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit höherer Exposition gegenüber Ivacaftor zum Einsatz kommen sollen.	Dezember 2012
Der Antragsteller soll die Analyse der PK-Daten (Kompartiment- und pop-PK-Analysen) abliefern, inklusive Daten aus allen abgeschlossenen Studien, in denen Kinder zwischen 6 und 11 Jahren eingeschlossen wurden (z. B. Studie 110, Studie 111), zur Durchführung einer Dosisfindungsstudie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren, um ein mögliches alternatives Dosierungsregime zu ermitteln und eine höhere Exposition relativ zu älteren Kindern und Erwachsenen zu vermeiden. Jegliche Sicherheitsdaten in dieser Altersspanne sollten zusammengefasst werden.	September 2014

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.

3.4.4 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.

Es bestehen keine Abweichungen zu den zuvor genannten Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 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™ (1),
- des CHMP-Assessments für Kalydeco™ und
- des Risk-Management-Plans

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Vertex Pharmaceuticals. Fach- und Gebrauchsinfo Kalydeco™. 2012.
2. European Medicines Agency, Group. "Epar - Public Assessment Report Ema/473279/2012 for Kalydeco." http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002494/WC500130766.pdf.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP Assessment report for Kalydeco (EMA/CHMP/228307/2012). 2012.