

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Modul 3 D

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt

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	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	64
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Extrapulmonale klinische Manifestationen der zystischen Fibrose.....	20
Tabelle 3-2: Derzeit verwendete pharmakologische Therapien der zystischen Fibrose	22
Tabelle 3-3: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2009 bis 2012.....	25
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-5: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	28
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-8: Repräsentative Beispiele für Medikamente, die bei Patienten mit CF zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden	38
Tabelle 3-9: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose	39
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente	43
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
Tabelle 3-14: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente.....	45
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	47
Tabelle 3-17: 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).....	48
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	49
Tabelle 3-19: Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV.....	50
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten GKV repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente	51
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	65

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Funktionelle Kategorisierung einiger CFTR-Genmutationen (nach (9)).....	16
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein (nach (12))	17

Abkürzungsverzeichnis

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

HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
IE	Internationale Einheit
IU	International Unit
MRHD	<i>Maximum Recommended Human Dose</i>
MW	Mittelwert
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glycoprotein
PK	Pharmakokinetik
rhDNase	rekombinante humane Desoxyribonuklease I
SD	Standardabweichung (engl. <i>Standard Deviation</i>)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (eng. <i>Standard Error of Mean</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Bei Ivacaftor (Kalydeco®) handelt es sich um das erste und einzige zugelassene Präparat zur ursächlichen Behandlung der zystischen Fibrose bezüglich der zugrunde liegenden Fehlfunktion der CFTR-Chloridkanäle aufgrund unterschiedlicher Mutationen im CFTR-Gen. Nach den zurückliegenden Zulassungen für die G551D-Mutation und die weiteren Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiete A bzw. B) liegt dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet D eine Indikationserweiterung für die R117H-Mutation bei erwachsenen Patienten zugrunde.

Bei der R117H-Mutation als Klasse IV-Mutation liegt eine eingeschränkte Leitfähigkeit der einzelnen CFTR-Chloridkanäle vor, wobei auch die Öffnungswahrscheinlichkeit bzw. –zeit der Kanäle reduziert ist. Wegen dieser verringerten Öffnungswahrscheinlichkeit wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gatingmutationen (die ihrerseits den Klasse III-Mutationen zugeordnet werden) zugeordnet (1). In diesem einheitlichen Charakteristikum der Aktivitätseinschränkung der Chloridkanäle ist die Situation bei der R117H-Mutation mit der der Gatingmutationen funktionell als vergleichbar anzusehen.

Sämtliche derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind lediglich symptomatische Maßnahmen mit dem Versuch der Kontrolle der mit CF einhergehenden Komplikationen (2-11). Daher ist es nicht möglich, eine einzelne oder klar definierte kombinierte pharmakologische Therapieoption als zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Neben der Heil- und Hilfsmittelanwendung sowie Physiotherapie zur Sekretlockerung besteht die einzige nichtmedikamentöse Therapie in der Lungentransplantation, die sich jedoch nur für limitierte Patientenpopulationen eignet und ihre eigenen Risiken vor und nach der Transplantation mit sich bringt (12).

Bei Ivacaftor (Kalydeco®) zur Behandlung der zystischen Fibrose (*cystic fibrosis*, CF) handelt es sich um ein Orphan Drug, entsprechend der EU Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (13, 14). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Daher müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V für Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro innerhalb von 12 Kalendermonaten nicht überschreiten, keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Aufgrund des Fehlens einer spezifischen Therapieoption wurde jedoch im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers die *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige

Vergleichstherapie gewählt. Diese besteht in der individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmten 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 zähen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas.

Best Supportive Care war auch Basistherapie der für die Darstellung des patientenrelevanten Nutzens relevanten randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie (VX11-770-110). Die Patienten wurden in dieser Studie bei Weiterführen von BSC zur additiven Gabe von Ivacaftor oder Placebo randomisiert. Damit ist es dem G-BA möglich, den patientenrelevanten Zusatznutzen von Ivacaftor im Anwendungsgebiet D direkt auf Basis dieser Zulassungsstudie zu bewerten.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Laut eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 27. Juni 2012 (15), trifft der G-BA bei einem Arzneimittel mit einer Zulassung für „seltene Erkrankungen“ (*orphan drug designation*) bis zu einem Umsatz des zu bewertenden Arzneimittels von höchstens 50 Mio. Euro pro Jahr keine Entscheidung bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor diesem Hintergrund fand auch zur hier beschriebenen Indikationserweiterung von Ivacaftor (Anwendungsgebiet D) kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt.

Zudem hat der G-BA in einem frühen Beratungsgespräch am 29. November 2012 zur Kombination aus Ivacaftor und Lumacaftor, einem zukünftigen Präparat zum Einsatz bei Patienten mit CF und zwei Kopien der F508del-Mutation im CFTR-Gen, als zweckmäßige Vergleichstherapie *Best Supportive Care* (BSC) festgelegt (16).

Für die Nutzenbewertungen zu den Indikationen A (zystische Fibrose bei G551D-Gatingmutation) und B (zystische Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) hat der G-BA *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen und mithin anerkannt (17, 18).

Es gibt seit der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B keine neuen Zulassungen von Arzneimitteln mit der Indikation „Cystische Fibrose“ oder „Mukoviszidose“, weshalb -

speziell auch wegen des relativ kurzen Zeitintervalls seit der letzten Indikationserweiterung (Anwendungsgebiet B) - davon ausgegangen wird, dass BSC als die zweckmäßige Vergleichstherapie aus den Anwendungsgebieten A und B weiterhin unverändert gilt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

- G551D bei Patienten ab 6 Jahren (Anwendungsgebiet A)
- G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R bei Patienten ab 6 Jahren (Anwendungsgebiet B)
- Gating-Mutationen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R) bei Kindern ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht (Anwendungsgebiet C)
- R117H bei Patienten ab 18 Jahren (Anwendungsgebiet D).

Die Indikationen für die damaligen Anwendungsgebiete A und B wurden inzwischen zusammengefasst und wie folgt formuliert: Kalydeco Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (19).

Der Fokus aller derzeit verfügbarer pharmakologischer Therapieoptionen (außer Ivacaftor) bei der Behandlung der CF bei Patienten, die von der Zulassung von Ivacaftor erfasst sind, ist das Management der Konsequenzen einer verringerten CFTR-Funktion (2-11). Dazu gehören die Kontrolle von Infektionen und Entzündungsreaktionen der Atemwege, die Mobilisierung angestauter, zähflüssiger Sekrete zur Verringerung von Atemwegsobstruktionen (3, 5-9, 11) sowie die Korrektur von Ernährungsdefiziten, die sich aufgrund einer Insuffizienz des Pankreas manifestieren können (2, 10). Allein für Patienten mit der G551D-Gatingmutation auf dem CFTR-Gen besteht dagegen eine starke Empfehlung (Empfehlungsstärke A) für die Behandlung mit Ivacaftor aufgrund substanzieller Verbesserungen der Lungenfunktion, der Lebensqualität und der Verringerung pulmonaler Exazerbationen (20).

Die bei Patienten mit CF zur Therapie spezifisch zugelassenen Medikamente beschränken sich dabei auf eine geringe Zahl. Die bakteriziden Antibiotika Tobramycin, Colistin und Aztreonam werden zur Behandlung der CF inhalierbar lokal angewendet und dienen vornehmlich der Bekämpfung von Besiedelungen der Atemwege mit den Erregern *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia* (6-8).

Die aufgereinigte, rekombinante humane Desoxyribonuklease I (rhDNase), die als Dornase alfa inhaliert wird, führt zu einer selektiven Hydrolyse der im Sputum und Schleim von Patienten mit CF befindlichen DNA, welches wiederum eine Verringerung der Viskosität der betreffenden zähflüssigen Sekrete zu Folge hat (21). Inhaliertes Natriumchlorid führt aufgrund osmotischer Wirkung zu einer Steigerung der Sekretmobilisierung in den unteren Atemwegen bei Schleimverfestigung. Eine vorliegende Pankreasinsuffizienz kann mittels einer Enzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen behandelt werden (2, 10).

Die genannten Therapieoptionen sind gegen die Symptome gerichtet, die zwar bei Patienten mit CF auftreten, die aber auch von der Erkrankung losgelöst und aufgrund anderer Ursachen auftreten können, dienen also auch der Behandlung anderer Erkrankungen. So treten die mittels Tobramycin und Aztreonam behandelten Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* nicht nur bei Patienten mit CF auf, sondern auch bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz, z. B. bei Patienten mit Neutropenie, HIV-Infektion, *Diabetes mellitus* oder schweren Verbrennungen (22). Eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas kann sich auch bei akuter Pankreatitis, *Diabetes mellitus* oder aufgrund genetischer Faktoren einstellen, die sich von einer CFTR-Mutation unterscheiden (10). Diese wird ungeachtet der Ursache mit einer Enzymersatztherapie behandelt.

Als nicht-medikamentöse Therapieverfahren werden Physiotherapie und Sport genannt, welche jedoch neben der pharmakologischen Behandlung zusätzlich zum Einsatz kommen (23).

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 (2-11). Diese Strategie mit multiplen, an die individuellen Bedürfnisse der einzelnen Patienten angepassten Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln sowie Physiotherapie wird unter dem Sammelbegriff „*Best Supportive Care*“ (BSC, beste unterstützende Behandlung) zusammengefasst und repräsentiert die einzige verfügbare Vergleichstherapie für Ivacaftor als zur BSC zusätzliche Therapie.

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

- Bei den dargestellten BSC-Optionen handelt es sich um die Standardbehandlung der zystischen Fibrose. Alle im vorliegenden Abschnitt dargestellten Wirkstoffe verfügen in

spezifischen Zusammensetzungen und Darreichungsformen über eine Zulassung zur Behandlung der Symptome der zystischen Fibrose.

- Bisher bestehen keine Nutzenbewertungen der im Rahmen der BSC verwendeten Arzneimittel durch den G-BA. Mit den Indikationen A und B von Ivacaftor liegen jedoch zwei Nutzenbewertungen vor, in denen die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert wurde (17, 18).
- Es bestehen zurzeit keinerlei Alternativen zu BSC.

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

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.

Im Abschnitt 3.1.3 des Nutzendossiers zu Ivacaftor für das Anwendungsgebiet A wurde bereits eine systematische Literaturrecherche nach zugelassenen und empfohlenen Therapien der CF durchgeführt (Update dieser Recherche in 3.1.3 zum Nutzendossier für das Anwendungsgebiet B). Aus beiden ging hervor, dass Ivacaftor die einzige auch in Deutschland zugelassene kausale Therapie bei CF darstellt. Das Nutzendossier zum Anwendungsgebiet B umfasst dabei einen Datenstand bis inkl. dem 24.6.2014. Für Details sei - wegen seiner größeren Aktualität - beispielhaft auf das Modul 3 zum Anwendungsgebiet B verwiesen (24).

Seither sind keine neuen Therapien für die Behandlung der CF zugelassen worden (manuelle Suche nach der Indikation „Cystic Fibrosis“ bzw. „Mucoviscidosis“ auf der Homepage der EMA). Damit können sich also weder die Bestandteile von *Best Supportive Care* in der Indikation geändert haben, noch kommt eine völlig andere, im besten Falle kausale, zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Alle für 3.1.2 herangezogenen Quellen sind darüber hinaus in der nachfolgenden Referenzliste (unter 3.1.4) aufgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, Li, H, Sheppard, DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
3. Bell, SC, Robinson, PJ. *Cystic Fibrosis - Standards of Care, Australia.* Fitzgerald DA, editor. Sydney 2008.
4. Cystic Fibrosis Trust. 2011. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition.; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/448939/cd-standards-of-care-dec-2011.pdf> [Zugriff am: 14.09.2015].
5. Döring, G, Hoiby, N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2004;3(2):67-91.
6. Flume, PA, O'Sullivan, BP, Robinson, KA, Goss, CH, Mogayzel, PJ, Jr., Willey-Courand, DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):957-69.
7. Flume, PA, Robinson, KA, O'Sullivan, BP, Finder, JD, Vender, RL, Willey-Courand, DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care.* 2009;54(4):522-37.
8. Heijerman, H, Westerman, E, Conway, S, Touw, D, Doring, G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2009;8(5):295-315.
9. Kerem, E, Conway, S, Elborn, S, Heijerman, H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005;4(1):7-26.
10. Mössner, J, Keim, V. Treatment with pancreatic enzymes. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(34-35):578-682.
11. Royal Brompton & Harefield NHS Trust. *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis.* 5th ed 2014.
12. Braun, AT, Merlo, CA. Cystic fibrosis lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(6):467-72.
13. Europäisches Parlament Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000:L18/1-5.
14. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch Gemäß § 7 Abs. 1 Am-Nutzenv, Beratungsanforderung 2012-B-020. 2012.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Lumacaftor (2012-B-050). 2012.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2013.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet. 2015.
19. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
20. Mogayzel, PJ, Jr., Naureckas, ET, Robinson, KA, Mueller, G, Hadjiliadis, D, Hoag, JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-9.
21. Davies, JC, Alton, EW, Bush, A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007;335(7632):1255-9.
22. Todar, K. 2014. Online Textbook of Bacteriology; Abrufbar unter: <http://www.textbookofbacteriology.net/> [Zugriff am: 20.10.2015].
23. Schwarz, C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie.* 2013;31:80-8.
24. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ivacaftor (Kalydeco), Modul 3B: Zystische Fibrose. 2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Bei der zystischen Fibrose (engl. *cystic fibrosis*, CF) handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung mit chronischen und schwer belastenden klinischen Symptomen für die Patienten (1). Die Erkrankung ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung steht 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 (2). Das CFTR-Protein ist ein epithelialer Chloridkanal, der eine wichtige Rolle bei der Resorption und Sekretion von Wasser und Salz einnimmt (3). Es wird in der apikalen Membran epithelialer Zellen in vielen Organen exprimiert, darunter Lunge, Pankreas, Verdauungsorgane, Gallengänge, Schweißdrüsen und Samenleiter. Mutationen im CFTR-Gen können entweder zu einer verminderten Anzahl der die Zelloberfläche erreichenden CFTR-Proteinkanäle oder zu einer verminderten Fähigkeit des Chloridtransports an der Zelloberfläche führen (4). Die eingeschränkte Regulation des Chloridtransports in diesen Organen führt zu der multi-systemischen Manifestation der mit CF assoziierten Pathologie (1).

Das Flimmerepithel der Atemwege ist von einer normalerweise dünnflüssigen Schleimschicht (periziliäre Flüssigkeitsschicht; *airway surface liquid*) umgeben (5). Auf dieser Schicht befindet sich im Fall einer CF-Erkrankung zäher Schleim, in dem Fremdpartikel und Mikroorganismen haften bleiben. Beim Gesunden bewirkt die koordinierte Bewegung der Zilien in der periziliären Flüssigkeit einen Abtransport des Schleims zusammen mit den darin befindlichen Fremdkörpern.

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 (6). Die dünnere, aber zähere periziliäre Flüssigkeitsschicht bewirkt eine verminderte Fähigkeit der darin befindlichen Zilien, den Schleim sowie darin eingefangene Pathogene und Partikel effizient aus der Lunge

abzutransportieren. Dies 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.

Es besteht zwar eine große Variabilität der klinischen Manifestation der CF zwischen betroffenen Individuen, aber einige Studien haben gezeigt, dass auch 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 bzw. Funktion des CFTR-Kanals führen, können die Rate des Ionenflusses durch den Kanal limitieren oder gänzlich unterbinden (9). Abbildung 1 zeigt schematisch die funktionelle Kategorisierung einiger CFTR-Genmutationen, die eine CFTR-Proteindysfunktion zur Folge haben.

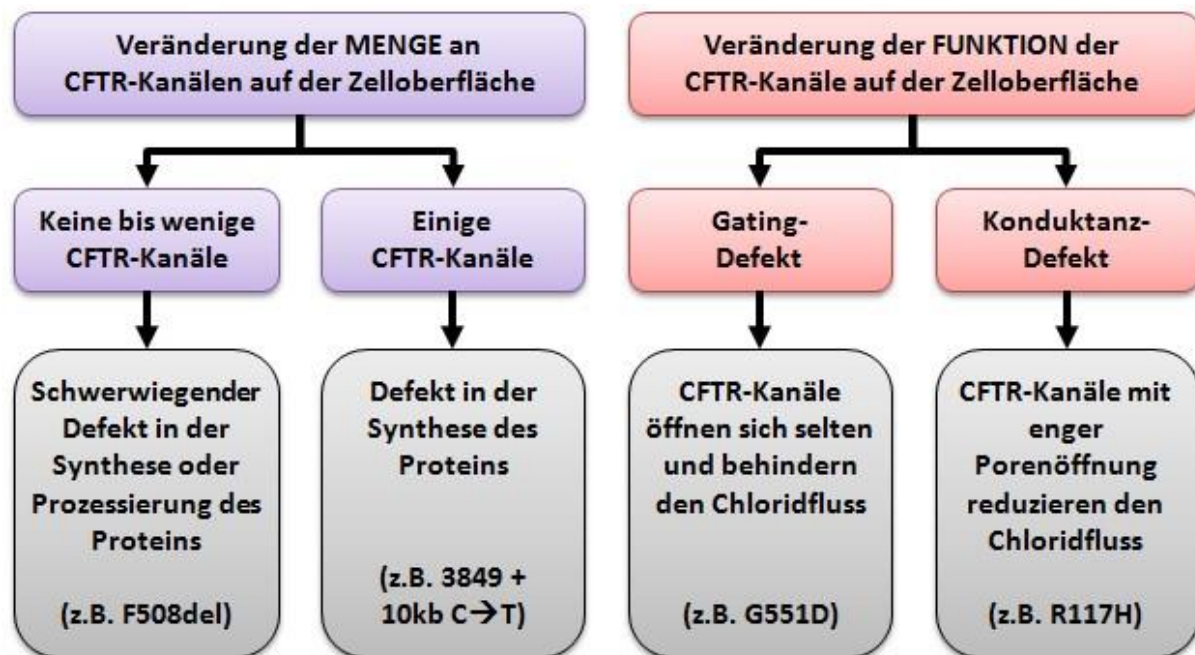


Abbildung 1: Funktionelle Kategorisierung einiger CFTR-Genmutationen (nach (9))

Größtenteils sind die für gewöhnlich auftretenden CFTR-Mutationen mit einer starken Einschränkung der CFTR-Proteinkanalfunktion verbunden und resultieren daher in einem schweren Krankheitsverlauf (9). Die schwere CF („klassische CF“) ist typischerweise durch einen frühen Beginn der klinischen Manifestationen gekennzeichnet sowie durch eine häufige Pankreasinsuffizienz, eine Kolonisierung der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, eine raschere Abnahme der Lungenfunktion und eine kürzere Lebenserwartung der Betroffenen (10). 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 90 mmol/l oder mehr (11).

Im Gegensatz zu Mutationen der Klassen I und II haben die R117H-Mutation (Klasse IV-Mutation) auf dem CFTR-Gen sowie alle Gatingmutationen (Klasse III-Mutationen) keinen relevanten Einfluss auf die Menge der membranständigen CFTR-Kanäle (9), daher sind sie alle einer Behandlung mit Ivacaftor prinzipiell zugänglich. Jedoch ist beiden Mutations-Klassen gemein, dass die Funktionalität der Chloridkanäle mehr oder weniger stark eingeschränkt ist.

Bei Gatingmutationen (auf die sich die Anwendungsgebiete A und B von Ivacaftor beziehen) handelt es sich um eine Aminosäuresubstitution vornehmlich innerhalb der ersten beiden Nukleotidbindedomänen des CFTR-Proteins (12) (siehe Abbildung 2).

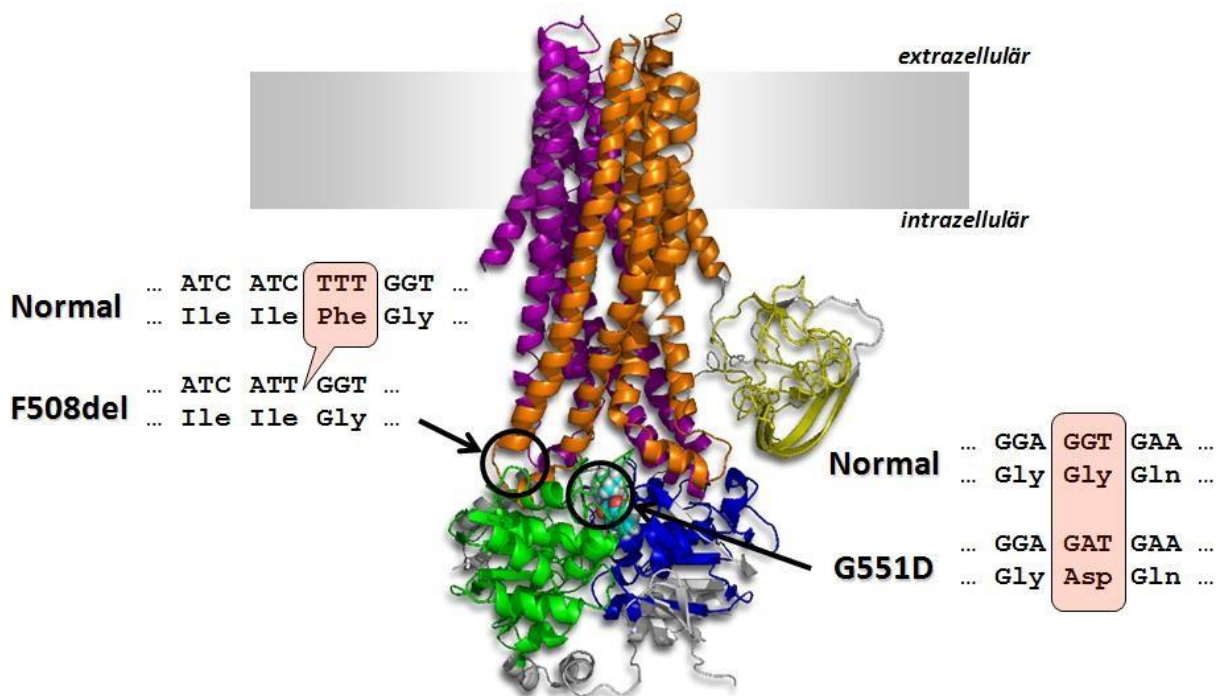


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein (nach (12))

Diese Nukleotidbindedomänen binden und hydrolysieren Adenosintriphosphat (ATP), um die Öffnung (das Gating) des CFTR-Kanals anzutreiben, wodurch der Transport von Chlorid und anderen Ionen möglich wird (1). Die Aminosäuresubstitutionen an dieser Stelle des Proteins nehmen Einfluss auf die Bindungsstärke zwischen ATP und der Nukleotidbindedomäne und verringern die Gatingaktivität des Kanals signifikant, was wiederum den CFTR-vermittelten Chloridtransport hemmt (13).

Die hier für das Anwendungsgebiet D zu beschreibende R117H-Mutation im CFTR-Gen wird generell als Klasse IV-Mutation eingestuft. Diese Mutations-Klasse ist dadurch

gekennzeichnet, dass eine weitgehend normale Menge an CFTR-Protein die Zellmembran erreicht, aber nur eine eingeschränkte Fähigkeit zum Transport von Chloridionen vorliegt. Dies beruht nach bisherigen Erkenntnissen darauf, dass die Leitfähigkeit der einzelnen Kanäle herabgesetzt ist. Zusätzlich liegt eine reduzierte Öffnungswahrscheinlichkeit der Kanäle vor, d.h. die Kanäle befinden sich im Vergleich zur Normalfunktion häufiger im geschlossenen Funktionszustand (14). Im Falle der R117H-Mutation ist die Kombination von verminderter Leitfähigkeit sowie reduzierter Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteins für die Symptomatik der betroffenen Patienten mit zystischer Fibrose ursächlich. Wegen der verringerten Kanal-Aktivität wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gating-Mutationen zugeordnet (15).

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 den damit einhergehenden, schädigenden Entzündungsreaktionen (1). 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 (16). Im Krankheitsverlauf treten gewöhnlich Episoden mit Verschlechterung der klinischen 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 besteht (4).

Zu diesen Zeichen oder Symptomen zählt unter anderem die Verschlechterung von Lungenfunktionswerten (1). 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 (17). Um eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wird das FEV₁ im Allgemeinen mithilfe der für Alter, Körpergröße und Geschlecht erwarteten Standardwerte ins Verhältnis gesetzt und als prozentualer Anteil desselben formuliert (FEV₁%) (18, 19).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde 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 (20) und nachfolgend anhand verschiedenster Modelle bestätigt (21-25). Auch die aktuellen

Richtlinien der *European Medicines Agency* (EMA) empfehlen zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF, 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 (26).

Die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen nimmt mit der Progression der Lungenerkrankung zu (24, 27-29). Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (30) und einer frühen Mortalität assoziiert (27, 31). Zudem lassen sich die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig rückgängig machen (32).

Die CF geht oft mit einem schlechten körperlichen Wachstum und einer mangelhaften Ernährungssituation einher: Möglicherweise führt die Lungenerkrankung zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, in der Regel zusammen mit einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas und einer daraus resultierenden Malabsorptionsstörung (33). 18% der Kinder mit CF sind leichter als die von den US *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) festgelegte fünfte Perzentile des Körpergewichts, und 16% der Kinder sind kleiner als die vom CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße (34). Eine Gedeihstörung mit erniedrigtem BMI als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar (35).

Auch viele der extrapulmonalen Manifestationen der Erkrankung resultieren aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chloridionen durch das CFTR-Protein. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas sowie unphysiologische Hydratisierungsvorgänge im Gastrointestinaltrakt (36, 37). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie Lebererkrankungen, CF-assoziiierter Diabetes (CFRD) und kongenitales Fehlen der Samenstränge bei Männern sind jedoch bisher noch nicht ausreichend erforscht. Tabelle 3-1 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-1: Extrapulmonale klinische Manifestationen der zystischen Fibrose

Klinisches Bild	Prävalenz	Beginn
Darmverschluss und Mekonium-Ileus	Mekonium-Ileus: 11-20% (38, 39) Distales Darmverschluss-Syndrom: 15% (38)	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	Bei fast allen Männern fehlen die Samenstränge bereits zum Zeitpunkt der Geburt (40)	Säuglingsalter
Pankreasinsuffizienz	85% (41)	Säuglingsalter, Kindheit
Lebererkrankung	27-35% (42, 43)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5%, Osteopenie: 38% (44)	Jugend/Erwachsenenalter
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50% im Alter von 30 Jahren (24)	Jugend
Bösartige Tumoren	Bösartige Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Dickdarm, Dünndarm, Pankreas, Leber/Galle, Ösophagus); Odds-Ratio von 6,5 für das Auftreten dieser Tumore im Vergleich zu Personen ohne CF (6)	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr

Charakterisierung der Zielpopulation

Ivacaftor ist der erste CFTR-Modulator, der eine gezielte Verbesserung der CFTR-Funktion mit einem klinischen Nutzen für an CF leidende erwachsene Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen erreicht. Ivacaftor setzt am CFTR-Protein an und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Proteinkanal im geöffneten Zustand vorliegt und dadurch der Transport von Chloridionen verbessert wird (Potentiatoreffekt) (45).

Bei der R117H-Mutation als Klasse IV-Mutation liegt eine eingeschränkte Leitfähigkeit der einzelnen Chloridkanäle vor. Für R117H wird diese Reduktion mit ca. 15% gegenüber dem Wildtyp angegeben, d.h. ca. 85% der Aktivität verbleiben (14). Die Wahrscheinlichkeit offener Chloridkanäle als Maß der Kanal-Aktivität, ist für die R117H-Mutation jedoch um ca. 70% des Wertes des Wildtyps verringert, d.h. diese Wahrscheinlichkeit beträgt bei dieser Mutation nur noch ca. 30% von der des Wildtyps (14). Im Zusammenwirken der kombinierten Funktionseinschränkung ergibt sich eine CFTR-Gesamtaktivität von ca. 20-25% des Normwertes bei Vorliegen einer R117H-Mutation. Wegen der verringerten Kanal-Aktivität wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gatingmutationen (Klasse III-Mutationen) zugeordnet (15). Bei den Gatingmutationen (Anwendungsgebiete A und B für Ivacaftor) liegt insgesamt eine (zwischen den einzelnen

Mutationen noch einmal unterschiedlich stark ausgeprägte) stärkere Reduktion der Wahrscheinlichkeit offener Chloridkanäle als bei der R117H-Mutation vor (Wahrscheinlichkeit bei Gating-Mutationen bei nur noch maximal 5% von der des Wildtyps) (14, 46). Durch dieses prinzipiell einheitliche Charakteristikum der Aktivitätseinschränkung der Chloridkanäle ist die Ausgangssituation vor Therapie mit Ivacaftor bei der R117H-Mutation mit der der Gating-Mutationen funktionell als vergleichbar anzusehen.

Vom klinischen Bild her ist zu beachten, dass bei Patienten mit R117H-Mutation die Erkrankung häufig erst in fortgeschrittenerem Alter auffällig wird. So ergibt sich aus den Daten des großen US-amerikanischen CF-Registers ein mittleres Diagnosealter von 13,7 Jahren für Patienten mit der R117H-Mutation (7). Aus Registerdaten ergibt sich weiterhin eine langsamere bzw. verzögert einsetzende Krankheitsprogression als z.B. bei Patienten mit Gating-Mutationen oder F508del-Mutation. Jedoch ist auch bei Patienten mit der R117H-Mutation eine stetige, sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁) und eine ebenso stetige Zunahme typischer CF-Symptome mit dem Alter zu verzeichnen. Dazu gehört, dass obwohl die meisten Patienten mit der R117H-Mutation zwar zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion aufweisen, diese jedoch ein erhöhtes Risiko besitzen, eine Pankreasinsuffizienz im Verlauf zu entwickeln. Ebenfalls bemerkenswert für das klinische Bild der Patienten mit R117H-Mutation ist, dass sich bei ca. 80% der Erwachsenen eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* findet, die bei diesen Patienten bis zum zweiten Lebensjahr zu höchstens einem Drittel auftritt (47).

Die zystische Fibrose betrifft etwa 70.000 Menschen weltweit und stellt die häufigste lebensverkürzende Erkrankung mit autosomal-rezessivem Vererbungsmuster bei Menschen europäischer Herkunft dar (48).

Die R117H-Mutation im CFTR-Gen tritt in Deutschland nur mit einer relativen Häufigkeit von ca. 0,5% aller Allele von CF-Patienten auf (49). Sie tritt damit näherungsweise um den Faktor 3 seltener auf, als beispielsweise die G551D-Mutation (Anwendungsgebiet A). Da die Zielpopulation nur die Patienten ab 18 Jahren umfasst, verbleiben bei Berücksichtigung der homozygoten Patienten von den 42 positiv auf die R117H-Mutation getesteten Allelen genau 41 Patienten in der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet D (50). Bei 6532 genotypisch getesteten und zum Stichtag Ende 2012 lebenden Patienten im Deutschen Mukoviszidose-Register entspricht das einer Prävalenz R117H-positiver Erwachsener von 0,6% unter den CF-Patienten.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen,

sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 (51).

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 (52, 53). Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe (4, 54, 55). 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 (56, 57). Eine vergleichsweise geringe Zahl an empfohlenen pharmakologischen Behandlungsoptionen verfügt über eine spezifische Zulassung bei CF, und keine davon wirkt auf den molekularen Defekt des CFTR-Proteins, der der Pathophysiologie der CF zugrunde liegt.

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

Therapie	Beispiele	Wirkweise
Mit Indikation bei zystischer Fibrose		
Antibiotika, dauerhaft inhaliert (58, 59)	Tobramycin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme	Pankreatin, Pankreaslipase	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
Ohne Indikation bei zystischer Fibrose		
Bronchodilatoren (58, 60)	z.B. Salbutamolsulfat	β_2 -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen

Hypertone Salzlösung, inhaliert (61)	3-7%-iges NaCl	Inhalierendes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika (62)	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika (63)	Azithromycin	Antibiotika / Entzündungshemmer
Inhalierbare Corticosteroide	Beclomethason, Fluticason	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)
Sekretolytika	Ambroxol Bromhexin Acetylcystein	Schleimlösung

Aufgrund der bisher zur Verfügung stehenden nicht befriedigenden Therapieansätze beträgt das Alter im Todesfall bei CF-Patienten derzeit im Median nur 27,5-35,1 Jahre (49, 64-66). Aktuellen Angaben nach beträgt das mittlere Todesalter in Deutschland $31,9 \pm 13,2$ Jahre (49). Für Patienten mit R117H-Mutation (Klasse IV-Mutation) ist die Lebenserwartung zwar vergleichsweise besser als bei CF-Patienten mit Mutationen der Klassen I bis III. Aus dem US-amerikanischen CF-Register ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 50 Jahren (95% Konfidenzintervall 47,1 bis 55,9 Jahre) für Patienten mit den Mutationsklassen IV und V. Im Vergleich dazu betrug die mediane Überlebenszeit für Patienten der Hochrisiko-Klassen I bis III 36,3 Jahre (8). Vergleicht man diese Angaben jedoch mit der mittleren Lebenserwartung in Europa, so verlieren CF-Patienten mit R117H-Mutation im Mittel 26 Lebensjahre gegenüber der Normalbevölkerung (aktuelle Daten für Deutschland aus 2012: mittlere Lebenserwartung 81 Jahre, demnach sogar ein Verlust von 31 Lebensjahren im Vergleich zur deutschen Bevölkerung (67)). Diese stark erhöhte Mortalität ist also auch bei Mutationen wie R117H, die insgesamt einen milderen Krankheitsverlauf zur Folge haben, ein dramatischer Faktor, der für die Patienten und für die Gesellschaft weitreichende Folgen hat, solange nicht erfolgreich kausal therapiert werden kann.

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) (68, 69). 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 (70, 71). Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (72).

Auch wird das Auftreten von Depressionen bei Patienten mit CF und deren Pflegepersonen konsistent häufiger verzeichnet als in der Allgemeinbevölkerung (72, 73).

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

Eine detaillierte Übersicht zur Prävalenz und Inzidenz der zystischen Fibrose in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen (49). Der analoge Bericht aus dem Jahre 2011 wurde vom G-BA für die Nutzenbewertung von Kalydeco® – Anwendungsgebiet A - als valide Quelle für epidemiologische Daten zur zystischen Fibrose anerkannt (75, 76).

Im Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 werden unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (14.022 Allele von 7.011 Patienten) 64 Allele mit der im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers relevanten R117H-Mutation aufgeführt (49). Da diese Zahl keine genaue Aussage darüber zulässt, wie viele Patienten diese Mutation aufweisen (Anzahl der homozygoten Patienten mit R117H ist nicht bekannt) und darin auch Patienten enthalten sind, die jünger als 18 Jahre sind, wurde im Oktober 2014 im Auftrag von Vertex eine spezielle Auswertung durch das Mukoviszidose Institut auf Basis exakt der Berichtsdaten des Jahres 2012 (Stand der Daten: 22.8.2013, (50)) vorgenommen. Diese Analyse ergab nach nochmaliger Überprüfung einzelner Datensätze, dass insgesamt 69 positiv auf R117H getestete Allele identifiziert wurden. Davon entfallen 42 Allele auf Patienten ab dem 18. Lebensjahr, wobei einer dieser Patienten homozygot auf R117H getestet

wurde. Damit wurden 41 Patienten ab 18 Jahre (von 6.532 getesteten und zum Stichtag noch lebenden Patienten (77)) identifiziert (50).

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

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen, sodass sich nach Zusammenschau der Angaben aus den Berichtsbänden „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ der Jahre 2008 bis 2012 (siehe Tabelle 3-3), die Prävalenz in den nächsten Jahren insgesamt als weitgehend stabil erweisen dürfte (49).

Es ist bei den Angaben in Tabelle 3-3 auch zu berücksichtigen, dass in den dargestellten Jahren auch noch Effekte einer „Nachregistrierung“ von älteren Patienten (d.h. außerhalb des Neugeborenen-Screenings) hineinspielen. Außerdem sind die Zahlen in Tabelle 3-5 ja jeweils nur mit einer relativen Häufigkeit von ca. 0,6% dem Anwendungsgebiet D (R117H-Mutation) zuzuordnen, so dass selbst ein geringer beobachteter Anstieg der Gesamtprävalenz (von ca. 3% pro Jahr) letztlich zu im Promille-Bereich liegenden und damit vernachlässigbaren Steigerungen der absoluten Anzahl der Patienten mit der R117H-Mutation führt. Es sollte darüber hinaus beachtet werden, dass Fertilitätsstörungen – vor allem bei männlichen Patienten - zur im Zusammenhang mit CFTR-Mutationen auftretenden Morbidität gehören, so dass bezüglich der zu erwartenden mittleren Geburtenrate bei Patienten mit CFTR-Mutationen eher unterdurchschnittliche Werte erreicht werden dürften.

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

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

¹ jeweils zum 31.12. des in der Spalte angegebenen Jahres

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ivacaftor – Anwendungsgebiet D: Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 18 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen	47	41

Da die Angaben in Tabelle 3-4 jeweils exakt bekannte Patientenzahlen bzw. konservative Angaben im Sinne eines größtmöglichen Wertes sind (siehe Begründung bzw. Herleitung im nächsten Abschnitt), werden in der Tabelle keine zusätzlichen Unsicherheitsbereiche angegeben.

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. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie bereits ausgeführt, wurden unter den 7.011 genotypisch getesteten Patienten der Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 (50) 41 Patienten der Zielpopulation identifiziert (R117H-Mutation und mindestens 18 Jahre alt). Da jedoch zum Stichtag nur noch 6.532 genotypisierte Patienten lebten (77), beträgt der Anteil der Patienten in der Zielpopulation an allen getesteten Patienten damit 0,0063. Extrapoliert man die Anzahl der Patienten der

Zielpopulation unter Berücksichtigung des Anteils der positiv getesteten Patienten auf die Gesamtzahl der im Mukoviszidose-Register bekannten und noch lebenden Patienten (8.042), so ergibt sich eine Maximalzahl von möglichen Patienten der Zielpopulation in Deutschland von 47 Patienten. Da die exakte Anzahl der Personen in der GKV die mindestens 18 Jahre alt sind nicht verfügbar ist, wird die notwendige Annahme getroffen, dass der Anteil der GKV-Versicherten, die mindestens 18 Jahre alt sind, identisch ist mit dem Anteil der mindestens 18-Jährigen an der Gesamtbevölkerung Deutschlands (Stand zum 30.09.2014 (78)). Damit ergibt sich somit eine (aufgerundete) Prävalenz von 41 GKV-Patienten ab 18 Jahren in der Zielpopulation für Deutschland. Der Rechenweg (bezogen auf den Stichtag der Auswertung des Mukoviszidose-Register per 20.08.2013) ist detailliert in Tabelle 3-5 dargestellt.

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

Rechenschritt	Ergebnis
Anzahl der Patienten ≥ 18 Jahre mit R117H-Mutationen, die von der Zulassungserweiterung von Ivacaftor erfasst sind (50)	41
Anteil der Patienten ≥ 18 Jahre mit R117H-Mutationen, die von der Zulassungserweiterung von Ivacaftor erfasst sind, von allen getesteten und zum Stichtag lebenden Patienten (= 41 / 6.532)	0,0063
Extrapolierte Prävalenz im Gesamtkollektiv des Registers (49) (= 9.058 x 0,0063)	53
Extrapolierte Prävalenz im Gesamtkollektiv der lebenden Patienten im Register (49) (= 8.042 x 0,0063)	47
Davon 86,69% GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre (79) (= 47 x 0,8669) ^{&}	41[#]

aufgerundet

& Unter der notwendigen Annahme, dass der Anteil der Personen ≥ 18 Jahre an der Gesamtbevölkerung identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten ≥ 18 Jahre an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ivacaftor - Anwendungsgebiet D	Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen vorliegt	Beträchtlich	41

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patienten mit einer R117H-Mutation auf dem CFTR-Gen, die von der Zulassung von Ivacaftor im Anwendungsgebiet D erfasst sind, von einer Behandlung mit Ivacaftor profitieren werden (siehe Abschnitt 3.2.1, Abschnitt 3.2.2, Abschnitt 3.2.3 sowie Abschnitt 3.2.4). Daher wird von 41 Patienten im Bereich der GKV ausgegangen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Quellen für die Beschreibung der Erkrankung sind mittels einer Handrecherche im August 2015 zu der Krankheit ermittelt worden. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen.

Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die Standardtherapie in Form der BSC ermittelt (siehe Abschnitt 3.1.3). Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren auf aktuellen Daten der Qualitätssicherung Mukoviszidose bzw. den weiteren in diesem Abschnitt zitierten öffentlich zugänglichen Quellen. Die Zielpopulation entspricht der Population der CF-Patienten in Deutschland entsprechend der zugelassenen Indikation – Anwendungsgebiet D.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. 2002;8(1):50-9.
2. 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.
3. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annu Rev Med. 2007;58:157-70.
4. Fuchs, HJ, Borowitz, DS, Christiansen, DH, Morris, EM, Nash, ML, Ramsey, BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med. 1994;331(10):637-42.
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 J. 2011;25(7):2325-32.
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.
8. McKone, EF, Goss, CH, Aitken, ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest. 2006;130(5):1441-7.

9. Van Goor F, HS, Grootenhuis P. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem.* 2008(3):9-120.
10. Davis, PB, Schluchter, MD, Konstan, MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(3):204-9.
11. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):787-94.
12. Kim, SJ, Skach, WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Front Pharmacol.* 2012;3:201.
13. 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.
14. Sheppard, DN, Rich, DP, Ostedgaard, LS, Gregory, RJ, Smith, AE, Welsh, MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature.* 1993;362(6416):160-4.
15. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, Li, H, Sheppard, DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
16. 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. *Eur Respir J.* 2008;31(1):29-35.
17. 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.
18. Hankinson, JL, Odencrantz, JR, Fedan, KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):179-87.
19. Wang, X, Dockery, DW, Wypij, D, Fay, ME, Ferris, BG, Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(2):75-88.
20. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, Canny, GJ, Levison, H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
21. Buzzetti, R, Alicandro, G, Minicucci, L, Notarnicola, S, Furnari, ML, Giordano, G, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(1):24-9.
22. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1997;41(2):161-5.

23. 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.
24. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, Cahill, BC, Hibbs, JR, Marshall, BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.
25. Schluchter, MD, Konstan, MW, Davis, PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med*. 2002;21(9):1271-87.
26. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. In: Committee for Medicinal Products for Human Use G, editor. 2008.
27. Ellaffi, M, Vinsonneau, C, Coste, J, Hubert, D, Burgel, PR, Dhainaut, JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):158-64.
28. Emerson, J, Rosenfeld, M, McNamara, S, Ramsey, B, Gibson, RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(2):91-100.
29. Mayer-Hamblett, N, Rosenfeld, M, Emerson, J, Goss, CH, Aitken, ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(12 Pt 1):1550-5.
30. Waters, V, Stanojevic, S, Atenafu, EG, Lu, A, Yau, Y, Tullis, E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011.
31. Newton, TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
32. Stenbit, AE, Flume, PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):442-7.
33. Pencharz, PB, Durie, PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19(6):387-94.
34. 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.
35. 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.
36. Quinton, PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.

37. Rowe, SM, Miller, S, Sorscher, EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992-2001.
38. Strausbaugh, SD, Davis, PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):279-88.
39. van der Doef, HP, Kokke, FT, van der Ent, CK, Houwen, RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(3):265-70.
40. Seale, TW, Flux, M, Rennert, OM. Reproductive defects in patients of both sexes with cystic fibrosis: a review. *Ann Clin Lab Sci.* 1985;15(2):152-8.
41. Nousia-Arvanitakis, S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol.* 1999;29(2):138-42.
42. 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.
43. Lindblad, A, Glaumann, H, Strandvik, B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology.* 1999;30(5):1151-8.
44. Paccou, J, Zeboulon, N, Combescure, C, Gossec, L, Cortet, B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(1):1-7.
45. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(44):18825-30.
46. Yu, H, Burton, B, Huang, CJ, Worley, J, Cao, D, Johnson, JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2012.
47. O'Sullivan, BP, Zwerdling, RG, Dorkin, HL, Comeau, AM, Parad, R. Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the DeltaF508/R117H-7T genotype. *Pediatrics.* 2006;118(3):1260-5.
48. Ramsey, BW, Davies, J, McElvaney, NG, Tullis, E, Bell, SC, Drevinek, P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
49. Sens, B, Stern, M. *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012.* Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut, 2013.
50. Mukoviszidose Institut. *Interims-Report R117H-Mutation.* 2014.
51. Davies, JC, Alton, EW, Bush, A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007;335(7632):1255-9.

52. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
53. Cystic Fibrosis Trust. 2011. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition.; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/448939/cd-standards-of-care-dec-2011.pdf> [Zugriff am: 14.09.2015].
54. McCoy, KS, Quittner, AL, Oermann, CM, Gibson, RL, Retsch-Bogart, GZ, Montgomery, AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(9):921-8.
55. Quan, JM, Tiddens, HA, Sy, JP, McKenzie, SG, Montgomery, MD, Robinson, PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001;139(6):813-20.
56. Konstan, MW, VanDevanter, DR, Rasouliyan, L, Pasta, DJ, Yegin, A, Morgan, WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(12):1167-72.
57. Sawicki, GS, Sellers, DE, Robinson, WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2009;8(2):91-6.
58. Müller, FM, Bend, J, Rietschel, E. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
59. Smyth, AR, Bell, SC, Bojcin, S, Bryon, M, Duff, A, Flume, P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-42.
60. Schwarz, C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie.* 2013;31:80-8.
61. Donaldson, SH, Bennett, WD, Zeman, KL, Knowles, MR, Tarran, R, Boucher, RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med.* 2006;354(3):241-50.
62. Konstan, MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):567-73.
63. Saiman, L, Anstead, M, Mayer-Hamblett, N, Lands, LC, Kloster, M, Hocevar-Trnka, J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Jama.* 2010;303(17):1707-15.
64. Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2015. 2013 Annual Report - The Canadian Cystic Fibrosis Registry; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.ca/wp-content/uploads/2015/02/Canadian-CF-Registry-2013-FINAL.pdf> [Zugriff am: 14.09.2015].

65. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2014. 2013 Annual Data Report to the Center Directors; Abrufbar unter: https://www.cff.org/2013_CFF_Annual_Data_Report_to_the_Center_Directors.pdf [Zugriff am: 14.09.2015].
66. UK Cystic Fibrosis Registry. 2015. 2014 Annual Data Report; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/1596846/RegistryReport2014.pdf> [Zugriff am: 14.09.2015].
67. WHO. 2012. Global Health Observatory, Life expectancy, Data by country; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.3?lang=en> [Zugriff am: 12.02.2015].
68. 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.
69. Yi, MS, Tsevat, J, Wilmott, RW, Kotagal, UR, Britto, MT. The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference? *J Pediatr*. 2004;144(6):711-8.
70. 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.
71. Sawicki, GS, Rasouliyan, L, McMullen, AH, Wagener, JS, McColley, SA, Pasta, DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):36-44.
72. Quittner, AL, Barker, DH, Snell, C, Grimley, ME, Marciel, K, Cruz, I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):582-8.
73. Driscoll, KA, Montag-Leifling, K, Acton, JD, Modi, AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(8):784-92.
74. Davies, JC, Alton, EW. Gene therapy for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(6):408-14.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ivacaftor. 2012.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Lumacaftor (2012-B-050). 2012.
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2014. IQWiG-Berichte – Nr. 258, Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, Auftrag: G14-09; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-622/2014-11-26_G14-09_Ivacaftor_nAWG_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf [Zugriff am: 28.01.2015].

78. Statistisches Bundesamt. 2015. Bevölkerungsstand Deutschland auf der Grundlage des Zensus 2011, Stand 30.09.2014; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Zugriff am: 11.08.2015].

79. Bundesministerium für Gesundheit. 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, Stand Juni 2015; Abrufbar unter: <http://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html> [Zugriff am: 12.08.2015].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-7: 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 zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen vorliegt	Oral: 2-mal täglich eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365 Tage
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Kein einheitlicher Behandlungsmodus (siehe Text)	Kontinuierlich	365 Tage

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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).

Behandlungsmodi für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Best Supportive Care)

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

In Tabelle 3-8 sind die in diesem Zusammenhang ausgewählten, repräsentativen Beispiele für die verschiedenen Medikamente aufgeführt, die bei Patienten mit CF zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden.

Tabelle 3-8: Repräsentative Beispiele für Medikamente, die bei Patienten mit CF zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden

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

Tabelle 3-9 zeigt die verschiedenen unterschiedlichen, dauerhaft, täglich und bis zu 365 Tage im Jahr angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi.

Tabelle 3-9: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen vorliegt	Oral: 2-mal täglich eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor	365
Best Supportive Care			
Aztreonam (Cayston®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. 3x täglich über 28 Tage, danach mindestens 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus bei Bedarf.	182,5 (28 Tage-Zyklus mit und 28 Tage-Zyklus ohne Medikation)
Tobramycin (Bramitob®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 300 mg Tobramycin zur Anwendung im Vernebler 2x täglich für 28 Tage, danach 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus	182,5 (28 Tage-Zyklus mit und 28 Tage-Zyklus ohne Medikation)
Colistin (Promixin®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 80 mg Colistimethat-Natrium zur Anwendung im Vernebler 2-3x täglich	bis zu 365, je nach Chronizität
Dornase alfa (Pulmozyme®)	Patienten mit CF im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC > 40 % des Normalwertes	Ampulle mit 2,5 ml Dornase alfa zur Inhalation 1x täglich	365
Hypertone Natriumchlorid-Lösung (MucoClear® 6 %)	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	2- bis 4-mal täglich 4 ml Inhalationslösung	365
Pankreatin (Pangrol®)	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.	Kapseln mit 400 mg Pankreas-Pulver mit Lipase zur oralen Einnahme zu jeder Mahlzeit	365
* Gemäß Fachinformationen (2-5, 7) oder Gebrauchsanweisung (6) der einzelnen Präparate, bezogen über Rote Liste oder Herstellerwebsite.			

Die CF ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit chronischen Symptomen, die bis heute mit keinem bestehenden Therapieansatz heilbar ist. Im Gegensatz zu den bis dato auf dem Markt verfügbaren Medikamenten setzt Ivacaftor an der Ursache der Erkrankung an - dem aufgrund einer Mutation bestehenden Defekt des CFTR-Proteins. Diese Behandlungsstrategie ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert primär die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. Dennoch stellt die Behandlung mit Ivacaftor keine Heilung der zystischen Fibrose dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelnes, jährliches Behandlungsintervall zu beschreiben. Tabelle 3-10 zeigt die verschiedenen angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit der empfohlenen Behandlungsdauer. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus der jeweiligen Fachinformation stark abweichen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ivacaftor (Kalydeco®)	Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen vorliegt	365	1 Tablette à 150 mg	DDD = 300 mg Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 x 300 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr ➔ 109.500 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr
<i>Best Supportive Care</i>	siehe Text	siehe Text	siehe Text	siehe Text

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente

Bezeichnung des im Rahmen der <i>Best Supportive Care</i> verwendeten Präparats	Wirkstoff	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient* (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cayston®	Aztreonam	DDD = 0,225 g inhalative Lösung Jahresdurchschnittsverbrauch: Aztreonam soll laut Fachinformation in dieser Dosierung 28 Tage gegeben werden, gefolgt von einer 28-tägigen Behandlungspause. Daher wird mit 182,5 Tagen gerechnet. 182,5 Tage x 0,225 g inhalative Lösung → 41,0625 g inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Bramitob®	Tobramycin	DDD = 0,3 g inhalative Lösung Jahresdurchschnittsverbrauch: Tobramycin soll laut Fachinformation 28 Tage gegeben werden, gefolgt von einer 28-tägigen Behandlungspause. Daher wird mit 182,5 Tagen á 2 DDD gerechnet. 182,5 x 2 x 0,3 g inhalative Lösung → 109,5 g inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Promixin®	Colistin	DDD = 3.000.000 I.E. inhalative Lösung Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 3.000.000 I.E. inhalative Lösung → 1.095.000.000 I.E. inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Pulmozyme®	Dornase alfa	DDD = 2,5 mg inhalative Lösung Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 2,5 mg inhalative Lösung → 912,5 mg inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
MucoClear® 6 %	Natriumchlorid	Laut Gebrauchsanweisung 2-4x täglich 4 ml inhalative Lösung an 365 Tagen im Jahr Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 2-4 x 4 ml inhalative Lösung pro Patient pro Tag → 2.920-5.840 ml inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Pangrol®	Pankreatin	DDD = 240.000 Ph. Eur.-Einheiten Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 240.000 Ph. Eur.-Einheiten → 87.600.000 Ph. Eur.-Einheiten pro Patient pro Jahr

*DDD für das jeweilige Medikament aus: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015 (8). Es handelt sich um theoretische Durchschnittswerte, die je nach individueller Patientensituation abweichen können.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel

gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V 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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ivacaftor (Kalydeco®)	21.868,04 (56 Tabletten à 150 mg)	20.617,96
<i>Best Supportive Care</i>	siehe Text	Siehe Text
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ivacaftor

Der Apothekenabgabepreis in der Packung mit 56 Tabletten beträgt 21.868,04 € (inklusive 19 % MwSt.; basierend auf einem Herstellerabgabepreis von 17.833,00 €). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers (7 % des Herstellerabgabepreises) in Höhe von 1.248,31 € pro Packung.

Somit ergeben sich für eine Packung Kalydeco® (56 Tabletten à 150 mg Ivacaftor) Kosten für die GKV in Höhe von 20.617,96 €.

Best Supportive Care

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen (siehe Abschnitt 3.1). Tabelle 3-14 zeigt die verschiedenen Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit den entsprechenden Kosten. Diese wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berechnet als die Apothekenabgabepreise abzüglich der Pflichtrabatte der Apotheken sowie der pharmazeutischen Unternehmer.

Tabelle 3-14: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente

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

Quelle: Lauer-Taxe

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese 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 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: 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 zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Leberfunktionstests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-transaminasen)	1x vor Therapiebeginn, 4x im ersten Behandlungsjahr, sodann 1x jährlich	1 bis 5
Best Supportive Care	Patienten mit CF	Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In der Fachinformation zu Kalydeco® wird wegen berichteter erhöhter Transaminasen bei Patienten mit CF empfohlen, Leberfunktionstests durchführen zu lassen. Diese sollten vor Therapiebeginn sowie im ersten Behandlungsjahr einmal im Quartal erfolgen und sodann jährlich (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bestimmung der AST erfolgt nach EBM-Ziffer 32069 und wird mit je 0,25 € vergütet, die Bestimmung der ALT nach EBM-Ziffer 32070 und wird ebenfalls mit je 0,25 € vergütet (8). Die Bestimmung von AST und ALT soll vor Therapiebeginn, danach im ersten Jahr in 3-monatigen Abständen und dann jährlich erfolgen.

Somit ergeben sich gegebenenfalls Kosten in Höhe von je 0,50 €, die einmalig vor Beginn der Therapie anfallen, sowie von 2,00 € im ersten Behandlungsjahr und 0,50 € in den Folgejahren, falls der behandelnde Arzt der Empfehlung folgt, Leberfunktionstests durchführen zu lassen.

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (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 3-17: 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 zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen vorliegt	Bestimmung der Alanintransaminase (ALT)	1 bis 5 mal 0,25 = 0,25 bis 1,25	= 41 x (0,25 bis 1,25) = 10,25 bis 51,25 (41 Patienten)
		Bestimmung der Aspartattransaminase (AST)	1 bis 5 mal 0,25 = 0,25 bis 1,25	= 41 x (0,25 bis 1,25) = 10,25 bis 51,25 (41 Patienten)
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Keine	Keine	Keine

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: 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 zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen vorliegt	268.770,34 bis 268.772,34	11.019.583,76 bis 11.019.665,76 (41 Patienten)
<i>Best Supportive Care</i>		21.782 bis 31.667	893.062 bis 1.298.347 (41 Patienten)

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 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV folgt den in Tabelle 3-19 dargestellten Kalkulationen.

Tabelle 3-19: Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV

Rechenschritt	Ergebnis in Euro
Ivacaftor	
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	20.617,96
Entspricht Jahrestherapiekosten bei 2 Tabletten täglich ($56 \cdot 2 \cdot 365$)	268.769,84
Gesamtjahreskosten bei 41 Patienten ($268.769,84 \text{ €} \cdot 41$)	11.019.563,26
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	
Gesamtjahreskosten bei 1 Patient, minimal: (0,25 € + 0,25 €)	0,50
Gesamtjahreskosten bei 1 Patient, maximal: (1,25 € + 1,25 €)	2,50
Spanne bei 1 Patient	0,50 bis 2,50
Gesamtjahreskosten bei 41 Patienten, minimal: $41 \times (0,25\text{€} + 0,25\text{€})$	20,50
Gesamtjahreskosten bei 41 Patienten, maximal: $41 \times (1,25\text{€} + 1,25\text{€})$	102,50
Spanne bei 41 Patienten	20,50 bis 102,50
Summe	
Gesamtjahrestherapiekosten für 1 Patient inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	268.770,34 bis 268.772,34
Gesamtjahrestherapiekosten bei 41 Patienten inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11.019.583,76 bis 11.019.665,76

Die BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann.

Tabelle 3-20: 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 ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}
Cayston [®] (Gilead)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24.254,09 (7 Packungen x 3.464,87 €)	994.417,69 (24.254,09 € x 41 Patienten)
Bramitob [®] (Chiesi)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16.804,06 (7 Packungen x 2.400,58 €)	688.966,46 (16.804,06 € x 41 Patienten)
Promixin [®] (Zambon)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18.294,28 (37 Packungen x 494,44 €)	750.065,48 (18.294,28 € x 41 Patienten)
Pulmozyme [®] (Roche)	CF-Patienten im Alter von ≥5 Jahren mit einer FVC>40 % des Normalwertes	39.114,55 (37 Packungen x 1.057,15 €)	1.603.696,55 (39.114,55 € x 41 Patienten)
MucoClear [®] 6 % (Pari)	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	649,74 bis 1.249,50 (13 bzw. 25 Packungen x 49,98 €)	26.639,34 bis 51.229,50 (649,74 € bzw. 1249,50 € x 41 Patienten)
Pangrol [®] (Berlin-Chemie)	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.	1.201,64 (11 Packungen x 109,24 €)	49.267,24 (1.201,64 € x 41 Patienten)
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Spannen ergeben sich aus den verschiedenen verfügbaren Packungsgrößen für die jeweilige <i>Best Supportive Care</i> aus Tabelle 3-14.</p>			

Die BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Für die Kosten der BSC werden daher nicht die in Tabelle 3-20 genannten Kosten einzelner Medikamente herangezogen, sondern es wird auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen.

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

Höhe von 23.815 € ermittelt (9). 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 (10). 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 (11). Die starken Abweichungen der Kosten zwischen den genannten Studien sind damit zu erklären, dass sehr unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen und deren Behandlungskosten auch für verschiedene Zeitfenster erfasst wurden. Zudem bestehen keine einheitlichen Behandlungsdauern, sondern diese lassen sich lediglich als Mittelwert anhand des Jahresdurchschnittsverbrauchs darstellen. Daher können die Jahrestherapiekosten für die BSC nur als Spannweiten ermittelt und dargestellt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeit steht für Patienten mit R117H-Mutation kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass sukzessive alle in Frage kommenden Patienten behandelt werden könnten. Zur Schätzung der Compliance-Rate für Ivacaftor wurde eine interne Berechnung auf der Basis eines für Vertex angefertigten Reports der Firma Arvato herangezogen. Diese zeigte, dass die Compliance-Rate (Anzahl verkaufter Kalydeco-Packungen / Anzahl der benötigten Kalydeco-Packungen bei voll dosierter Einnahme) der Patienten, die Kalydeco® (Ivacaftor) verschrieben bekamen, in den vergangenen 6 Monaten im Mittel bei ca. 81 % lag. Vertex geht davon aus, dass die Compliance-Rate auch nach der Indikationserweiterung für Patienten mit einer R117H-Mutation konstant bleiben wird.

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

Therapieabbrüche traten in der zugrunde gelegten Studie VX-770-110 kaum bzw. gar nicht auf (lediglich zwei Patienten aus dem Ivacaftor-Arm haben vorzeitig die Behandlung

aufgrund Non-Compliance oder Schwangerschaft abgebrochen) und können somit vernachlässigt werden.

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

Aufgrund der zuvor beschriebenen Daten zur Compliance-Rate, welche aus einem für Vertex angefertigten Report der Firma Arvato zu Kalydeco® stammen, reduzieren sich die maximalen Jahrestherapiekosten von Ivacaftor auf 8.925.866,74€ bis 8.925.948,74 € (11.019.563,26 € x 0,81 + 20,50 bis 102,50 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen). Die Compliance-Rate von 81 % errechnet sich dabei aus der Anzahl verkaufter Kalydeco-Packungen und der Anzahl der benötigten Kalydeco-Packungen bei voll dosierter Einnahme.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

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

Die Rote Liste, die Lauer-Taxe sowie die Fach- bzw. Gebrauchsinformationen der jeweiligen Präparate (1-7) wurden herangezogen, um folgende Informationen über die Behandlung mit den Vertretern der BSC 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 (12). Dieses Dokument diente als Grundlage für die Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs der einzelnen Vertreter der BSC.

Der Beschreibung der Behandlungskosten von Patienten mit CF liegen weitere Studien zugrunde, die sich aus einer webbasierten Literatursuche ergaben. Die Suche fand im Juni 2015 statt. Das Resultat dieser Suche waren 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 3.3.5 genannten.

Zudem wurde der einheitliche Bewertungsmaßstab der kassenärztlichen Bundesvereinigung zur Ermittlung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen herangezogen (8).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
2. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation: Cayston. Stand: August 2015.
3. Chiesi GmbH. Fachinformation: Bramitob (300 mg/4 ml Lösung für einen Vernebler). Stand: Oktober 2014.
4. Zambon GmbH. Fachinformation: Promixin 1 MIO I. E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2015.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation: Pulmozyme (2.500 E./2,5 ml). Stand: September 2010.
6. Pari. Gebrauchsanweisung MucoClear 6%. Stand: September 2011.
7. Berlin-Chemie AG. Fachinformation: Pangrol 40 000. Stand: Dezember 2014.

8. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2015. EBM Gesamt - Stand 1. Quartal 2015; Abrufbar unter: http://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398 [Zugriff am: 17.11.2014].
9. Eidt-Koch, D, Wagner, TO, Mittendorf, T, Graf von der Schulenburg, JM. Outpatient medication costs of patients with cystic fibrosis in Germany. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010;8(2):111-8.
10. Baltin, CT, Smaczny, C, Wagner, TO. [Drug treatment of cystic fibrosis - cost patterns and savings potential for outpatient treatment]. *Med Klin (Munich)*. 2010;105(12):887-900.
11. Heimeshoff, M, Hollmeyer, H, Schreyogg, J, Tiemann, O, Staab, D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(9):763-77.
12. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. 2015.

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 von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt

Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco® sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse III) oder einer *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg

Die empfohlene Dosis Kalydeco-Tabletten beträgt 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit.

Versäumte Dosis

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. 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 und daher wird die Anwendung von Kalydeco® bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag zu beginnen. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco® bei Kindern unter 2 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eine geeignete Dosis für Kinder unter 6 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger 25 kg kann mit Kalydeco-Tabletten nicht erreicht werden.

Die Wirksamkeit von Kalydeco® bei Patienten unter 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen ist nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation beschrieben, aber es kann keine Empfehlung bezüglich der Dosierung ausgesprochen werden.

Ältere Patienten

Auch wenn für die in Studie 6 mit Ivacaftor behandelten älteren Patienten mit *R117H-CFTR*-Mutation nur sehr wenige Daten verfügbar sind, wird eine Dosisanpassung nicht als notwendig erachtet, solange keine mäßige Einschränkung der Leberfunktion vorliegt. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Kalydeco® ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken (d.h. Tabletten nicht zu kauen, zu zerbrechen oder aufzulösen).

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 6 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *G970R*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*-, *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III) oder eine *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen. Von Patienten, die Träger der *G551D*-*CFTR*-Mutation sind und die einen Wert der Einsekundenkapazität (FEV₁-forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) von weniger als 40 % des Sollwerts haben, sind nur begrenzte Daten verfügbar (12 Patienten). Patienten mit einem FEV₁ unter 40 % des Sollwerts waren nicht in die Studie bei Patienten mit CF und Nicht-*G551D*-Gating-Mutationen, Studie 5, eingeschlossen.

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

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

Bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die eine *R117H*-Mutation aufweisen, wurde eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen, wobei in Studie 6 nur zwei jugendliche Patienten eingeschlossen waren.

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende *R117H*-*T*-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor verfügbar. Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte möglichst immer bestimmt werden, da dies bei der Indikationsstellung bei Patienten mit einer *R117H*-Mutation hilfreich sein kann.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken einer Überexposition überwiegt. In solchen Fällen ist für die Einleitung der Behandlung eine Dosierung von 150 mg jeden zweiten Tag zu wählen.

Patienten nach Organtransplantation

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Arzneimittel, welche die CYP3A-Aktivität hemmen oder induzieren können deshalb die Pharmakokinetik von Ivacaftor beeinflussen. Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. Die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führen kann.

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

Katarakte

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

Lactose

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:

CYP3A-Inhibitoren

Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der Hydroxymethylivacaftor (M1)-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird 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 der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. 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 Ivacaftor mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Kalydeco® ist auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten.

CYP3A-Induktoren

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

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

Ciprofloxacin

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

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden:

CYP3A-, P-gp- oder CYP2C9-Substrate

Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Ivacaftor und sein M1-Metabolit das Potential zur Hemmung von CYP3A und P-gp besitzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensiblen P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP3A und/oder P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist Vorsicht geboten und der Patient auf Benzodiazepin-bedingte Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin, Ciclosporin oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt. Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher werden bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin INR-Kontrollen empfohlen.

Weitere Empfehlungen

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag (die zu einer Exposition von ungefähr dem 5- bzw. 6-Fachen der Exposition beim Menschen bei der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis [MRHD] basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten führt), wenn die Muttertiere vor und während der Frühschwangerschaft damit behandelt wurden. Bei Gabe von ≤ 100 mg/kg/Tag (was zu einer Exposition von ungefähr dem 3-Fachen der Exposition beim Menschen bei der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten führt) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es bestehen keine Abweichungen zu den zuvor genannten Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP):**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.</p> <p>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) Bei juvenilen Ratten, die ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit Dosen von 10 mg/kg/Tag und höher (die zu Expositionen vom 0,22-Fachen der Exposition beim Menschen bei der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten führten; die Expositionen wurden anhand einer nicht-kompartimentellen Analyse [NCA] der Plasmakonzentrationen von allen Patienten in Studie 5 ermittelt) behandelt worden waren, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit behandelt worden waren, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer gewissen Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten oder bei 4 bis 5 Monate alten Hundewelpen nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Begleitbehandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren oder – Induktoren zusammen mit Ivacaftor	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) <i>Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren</i> Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Arzneimittel, welche die CYP3A-Aktivität hemmen oder induzieren können deshalb die Pharmakokinetik von Ivacaftor beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führen kann (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Ivacaftor ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor und kann die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über das CYP3A-System metabolisiert werden, modifizieren. <i>In-vitro</i>-Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Ivacaftor die</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Aktivität von CYP2C9 hemmen kann. Ivacaftor ist ein schwacher Hemmer von P-Glykoprotein (P-gp) und kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die Substrate von P-gp sind, erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</p> <p>Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9.</p> <p>Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:</p> <p><u>CYP3A-Inhibitoren</u> Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der Hydroxymethylivacaftor (M1)-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 150 mg zweimal wöchentlich empfohlen.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 150 mg einmal täglich empfohlen.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Kalydeco ist auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten.</p> <p><u>CYP3A-Induktoren</u> Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 % und die Abnahme von M1 war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) wird nicht empfohlen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung schwacher bis mäßiger CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, hochdosiertes Prednison) kann die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor reduzieren und damit auch die Wirksamkeit von Ivacaftor herabsetzen.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Kardiale Arrhythmien	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-a-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC₁₅ von 5,5 µM, die vergleichbar ist mit der C_{max} (5,0 µM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis. Jedoch wurde in einer telemetrischen Studie an Hunden mit Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg oder bei EKG-Messungen an Hunden in Studien mit Mehrfachverabreichung mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet (C_{max} nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 µM). Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg. Hinweis: Die vorgeschlagenen Maßnahmen basieren auf theoretischen Risiken aus nicht-klinischen Ereignissen. Sie wurden beim Menschen nicht bestätigt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Off-label Use	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) Kalydeco Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Kalydeco ist außerdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse III) oder einer <i>R117H</i>-Mutation in mindestens einem Allel des <i>CFTR</i>-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Die Phase der mit der <i>R117H</i>-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p><i>Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg</i></p> <p>Die empfohlene Dosis Kalydeco-Tabletten beträgt 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Patienten mit einem FEV₁ unter 40 % des Sollwerts waren nicht in die Studie bei Patienten mit CF und Nicht-<i>G551D</i>-Gating-Mutationen, Studie 5, eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der <i>G970R</i>-Mutation des <i>CFTR</i>-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV₁ (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p> <p>Bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die eine <i>R117H</i>-Mutation aufweisen, wurde eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen, wobei in Studie 6 nur zwei jugendliche Patienten eingeschlossen waren (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Bei Schwangeren wurden mit Kalydeco keine angemessenen und gut kontrollierten Studien durchgeführt. Studien zur Entwicklungstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen in Tagesdosen bis zum 5-Fachen der beim Menschen angewendeten Tagesdosis durchgeführt und ergaben keinen Anhalt für eine Ivacaftor-bedingte Schädigung des Fötus (siehe Abschnitt 5.3). Da tierexperimentelle</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Reproduktionsstudien für die Reaktion beim Menschen nicht immer prädiktiv sind, sollte Kalydeco während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig benötigt wird.</p> <p><u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten beim Menschen in der Muttermilch ausgeschieden werden. Für Ivacaftor konnte gezeigt werden, dass es in die Milch laktierender weiblicher Ratten ausgeschieden wird. Die sichere Anwendung von Kalydeco während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Kalydeco sollte während der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.</p> <p><u>Fertilität</u> Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag (die zu einer Exposition von ungefähr dem 5- bzw. 6-Fachen der Exposition beim Menschen bei der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis [MRHD] basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten führt), wenn die Muttertiere vor und während der Frühschwangerschaft damit behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.3). Bei Gabe von ≤ 100 mg/kg/Tag (was zu einer Exposition von ungefähr dem 3-Fachen der Exposition beim Menschen bei der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten führt) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
<p>Pulmonale Exazerbationen und bakterielle Kolonisierung des Sputums unter Langzeitbehandlung mit Ivacaftor</p>	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten ab 6 Jahren unter Ivacaftor in den gepoolten 48-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studien mit einer Inzidenz auftraten, die mindestens 3 % und bis zu 9 % höher war als im Placeboarm, waren u.a. Bakterien im Sputum (12,8 %).</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	<p>Nicht zutreffend</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Kindern zwischen 2 und 11 Jahren	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten ab 6 Jahren unter Ivacaftor in den gepoolten 48-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studien mit einer Inzidenz auftraten, die mindestens 3 % und bis zu 9 % höher war als im Placeboarm, waren Kopfschmerzen (23,9 %), oropharyngeale Schmerzen (22,0 %), Infektion der oberen Atemwege (22,0 %), verstopfte Nase (20,2 %), Bauchschmerzen (15,6 %), Nasopharyngitis (14,7 %), Durchfall (12,8 %), Schwindel (9,2 %), Hautausschlag (12,8 %) und Bakterien im Sputum (12,8 %). Transaminasenanstiege traten bei 12,8 % der mit Ivacaftor behandelten Patienten versus 11,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.</p> <p>Bei Patienten zwischen 2 und weniger als 6 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen verstopfte Nase (26,5 %), Infektion der oberen Atemwege (23,5 %), Transaminasenanstiege (14,7 %), Hautausschlag (11,8 %) und Bakterien im Sputum (11,8 %).</p> <p>Bei Kindern zwischen 6 bis unter 12 Jahren betrug die Inzidenz von Patienten mit Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) auf > 3 x ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 15,0 % (6/40) und bei den Patienten, die Placebo erhielten, 14,6 % (6/41). Bei einem einzigen mit Ivacaftor behandelten Patienten (2,5 %) dieser Altersgruppe kam es zu einem ALT- und AST-Anstieg auf > 8 x ULN. Die maximalen Leberwertanstiege (ALT oder AST) fielen bei Kindern und Jugendlichen generell höher aus als bei älteren Patienten. In fast allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und später wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe wieder erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Fälle mit positiver Rechallenge (Wiederauftreten des Transaminasenanstiegs nach Reexposition) wurden beobachtet.</p> <p>Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</p> <p>Die auf Grundlage der in Studien der Phase 2 und 3 beobachteten Ivacaftor-Spiegel prognostizierte und mithilfe einer Populations-PK-Analyse bestimmte Exposition gegenüber Ivacaftor ist im Abschnitt 5.2 in einer Tabelle getrennt nach Altersgruppen aufgelistet. Die Expositionsdaten von 6- bis 11-Jährigen sind Schätzwerte auf der Grundlage von Simulationen des populationspharmakokinetischen Modells unter Verwendung von Daten, die für diese Altersgruppe gewonnen wurden.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Patienten mit FEV ₁ % <40%	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Von Patienten, die Träger der <i>G551D-CFTR</i>-Mutation sind und die einen Wert der Einsekundenkapazität (FEV₁-forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) von weniger als 40 % des Sollwerts haben, sind nur begrenzte Daten verfügbar (12 Patienten). Patienten mit einem FEV₁ unter 40 % des Sollwerts waren nicht in die Studie bei Patienten mit CF und Nicht-<i>G551D</i>-Gating-Mutationen, Studie 5, eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften)</p> <p>Beschreibt klinische Daten für Patienten mit FEV₁ ≥ 40 % des Sollwerts.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Sicherheit bei Patienten mit Herzerkrankungen	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</p> <p>Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-a-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC₁₅ von 5,5 µM, die vergleichbar ist mit der C_{max} (5,0 µM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis. Jedoch wurde in einer telemetrischen Studie an Hunden mit Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg oder bei EKG-Messungen an Hunden in Studien mit Mehrfachverabreichung mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet (C_{max} nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 µM). Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg.</p> <p>Hinweis: Die vorgeschlagenen Maßnahmen basieren auf theoretischen Risiken aus nicht-klinischen Ereignissen. Sie wurden beim Menschen nicht bestätigt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Langzeit-Sicherheit	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften)</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>In Studie 4 wurden Patienten, welche die Behandlung in Studie 1 und 2 mit Placebo beendeten, auf Ivacaftor umgestellt, während Patienten mit Ivacaftor mindestens 96 Wochen lang mit diesem Medikament weiterbehandelt wurden, d. h. die Dauer der Behandlung mit Ivacaftor betrug bei den Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe mindestens 96 Wochen und bei den Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe mindestens 144 Wochen.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Klinische Relevanz der P-gp-Inhibition durch Ivacaftor	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Ergebnisse von <i>In-vitro</i>-Untersuchungen zeigen, dass Ivacaftor und sein M1-Metabolit das Potential zur Hemmung von CYP3A und P-gp besitzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensiblen P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP3A und/oder P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist Vorsicht geboten und der Patient auf Benzodiazepin-bedingte Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin, Ciclosporin oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt. Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher werden bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin INR-Kontrollen empfohlen.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Patienten mit moderater oder schwerwiegender Leberfunktionsstörung	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Ivacaftor wiesen erwachsene Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) im Vergleich zu anhand demographischer Angaben</p>	Nicht zutreffend

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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Dosierung empfohlen.</p> <p>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.</p> <p>Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) wurden keine Studien durchgeführt, jedoch ist davon auszugehen, dass die Exposition höher sein dürfte als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird deshalb nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In diesen Fällen ist mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag zu beginnen. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	

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

Die in Tabelle 3-21 aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung unter der Behandlung mit Ivacaftor basieren auf der Fachinformation Kalydeco® (1) und Abschnitt VI.1.4 (*Summary Table of Risk Minimisation Measures*) des EU-Risk Management Plans (2).

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der Fachinformation zu Kalydeco[®] (1),
- dem EU-Risk Management-Plan zu Kalydeco[®] (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
2. Vertex Pharmaceuticals. EU-Risk Management Plan zu Kalydeco, Version 4.9. 2015.