Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Modul 3 A

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

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

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Гabellenv	erzeichnis	2
Abbildun	gsverzeichnis	4
	ngsverzeichnis	
3 Mod	lul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Be	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1	Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3		
3.1.4	Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Aı	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2		
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	32
3.2.5	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.6	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	34
3.2.7	Referenzliste für Abschnitt 3.2	38
3.3 Ko	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	47
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßige	n
	Vergleichstherapie	56
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	61
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	66
	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.1	Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	76
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz	
	des Arzneimittels	77
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	93
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4	93

Tabellenverzeichnis

Se	eite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	. 15
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF	. 22
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF	. 24
Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2016 (Berichtete Werte) und 2017 bis 2023 (Extrapolation)	. 32
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	. 33
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	. 35
Tabelle 3-7: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	. 37
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 48
Tabelle 3-9: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten (BSC)	. 49
Tabelle 3-10: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der CF (BSC) (repräsentative Beispiele)	. 50
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 51
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 53
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente	. 55
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	. 56
Tabelle 3-15: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente	. 57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 58
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	. 59
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	. 60
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	. 61
Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Lumacaftor/Ivacaftor für die GKV	. 62

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 3 A	Stand: 30.01.2018
Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, q	ualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten GKV für repräsentativ bei CF eingesetzten	
Medikamenten (BSC)	63
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen	13
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein	16
Abbildung 3: Klinische Organmanifestationen von CF	18
Abbildung 4: Modellierung des FEV ₁ %-Abfalls unter Lumacaftor/Ivacaftor bei frühem und späterem Therapiebeginn (eigene Darstellung)	28
Abbildung 5: Jährliche Risiken der wichtigsten Ereignisse für die Ivacaftor- und Komparator-Kohorten aus dem US CFFPR (2015) und UK CFR (2014)	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	ATP Binding Cassette
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BSC	Best Supportive Care
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBAVD	kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (congenital bilateral aplasia of vas deferens)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFLD	Cystic Fibrosis-associated Liver Disease
CFRD	Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
СТ	Computertomographie
DDD	Defined Daily Dose
DIOS	Distales Darmverschluss-Syndrom
Е	Einheiten
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
F508del	Bezeichnung der Genmutation in der Region 7q31.2 im CFTR-Gen
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Leseraster-

	verschiebung des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht		
IE	Internationale Einheiten		
IU	International Unit		
IVA	Ivacaftor		
LCI	lung clearance index		
msr. Hartkps	Magensaftresistente Hartkapseln		
NA	Nicht verfügbar (not applicable)		
NaCl	Natriumchlorid		
PEx	Pulmonale Exazerbationen		
Ph. EurEinheiten	Europäisches Arzneibuch Einheiten		
RMP	Risk Management Plan		
RR	Relatives Risiko		
SGB	Sozialgesetzbuch		
UK CFR	United Kingdom Cystic Fibrosis Registry		
US CFFPR	United Stated Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry		

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Nutzenbewertung von Orkambi[®] für die Behandlung von Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und einer homozygoten F508del-Mutation (hF508del) im CFTR-Gen erfolgt im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie. Zur Vereinfachung und in Anlehnung an die Nutzenbewertung für Orkambi[®] ab 12 Jahren wird im Folgenden im gesamten Nutzendossier für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ohne Änderung der Bedeutung die Bezeichnung *Best Supportive Care* (BSC) verwendet. BSC ist damit die im Anwendungsgebiet A zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapie.

BSC war in der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie VX14-809-109 die Basistherapie. Die Patienten wurden in dieser Studie bei jeweiligem Weiterführen von BSC zur additiven Gabe der Kombination aus Lumacaftor und Ivacaftor (Orkambi[®]) oder Placebo randomisiert. Während des gesamten Studienzeitraums konnten alle Bestandteile der BSC – wenn von den Studienärzten der spezialisierten CF-Zentren als erforderlich angesehen – individuell ergänzt und optimiert werden konnte, um alle Patienten mit diesem komplexen Krankheitsbild je nach aktueller Situation individuell angepasst zu behandeln. Damit ist es möglich, den patientenrelevanten Zusatznutzen von Orkambi® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie direkt auf Basis dieser 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).

Der G-BA hat in einem frühen Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von 6 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bereits am 29.11.2012 die "bestmögliche symptomatische Therapie" als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Vorgangsnummer 2012-B-050) (1).

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

Zur Vereinfachung und in Anlehnung an die Nutzenbewertung für Orkambi[®] ab 12 Jahren wird im Folgenden im gesamten Nutzendossier für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ohne Änderung der Bedeutung die Bezeichnung *Best Supportive Care* (BSC) verwendet.

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die hF508del sind, fand kein erneutes Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt. Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit CF, die hF508del im CFTR-Gen sind, im November 2012 (Alter ab 6 Jahren) und im Februar 2015 (Alter ab 12 Jahren) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC auch für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren weiterhin gültig ist, da in der Zeit seit der letzten Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor (2) keine neuen Therapien im Indikationsgebiet der CF zugelassen wurden. Es gibt hinsichtlich der BSC selbst auch keinen Unterschied zwischen den Patienten der Altersgruppe 6 bis 11 Jahre und denen der Altersgruppe ab 12 Jahren.

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.

Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass zur Vereinfachung und in Anlehnung an die Nutzenbewertung für Orkambi[®] ab 12 Jahren für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie "bestmögliche symptomatische Therapie" im Folgenden im gesamten Nutzendossier ohne Änderung der Bedeutung die Bezeichnung *Best Supportive Care* (BSC) verwendet wird.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- 1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-050). 2012.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
- 3. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die zystische Fibrose (engl. *cystic fibrosis*, CF) ist eine seltene autosomal-rezessive progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind (1). In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf ungefähr 6.000 geschätzt (2). Dabei ist in Europa ungefähr die Hälfte aller CF-Patienten homozygot für die F508del-Mutation, während die Prävalenz und Mutationsverteilung von CF nach geografischem Standort und ethnischer Herkunft variiert (3). Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung steht für CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen keine kurative Therapie zur Verfügung.

Pathophysiologie der CF

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

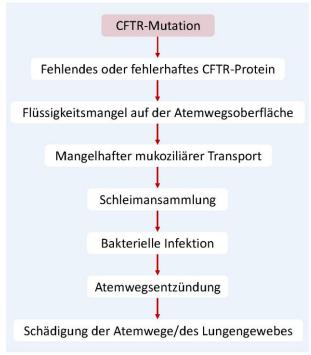
Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über den CFTR-Kanal aus den Epithelzellen sezerniert. Im Extrazellulärraum entsteht aus Chlorid- und Natriumionen Salz, welches mit Wasser außerhalb der Zelle einen dünnen, salzigen Flüssigkeitsfilm bildet. Bei CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle sezerniert werden. Dadurch wird

außerhalb der Zelle weniger Salz gebildet und durch den entstehenden osmotischen Druck dem Extrazellulärraum Wasser entzogen. Der Flüssigkeitsfilm außerhalb der Zelle wird dadurch trockener, verfestigt sich und wird zu zähem Schleim (8).

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

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

Abbildung 1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen



Quelle: (8)

Im **Pankreas** bewirkt der zähflüssige Schleim eine Verstopfung der Drüsen-Ausführungsgänge, es kommt zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Dadurch können die für die Verdauung notwendigen Enzyme nicht oder in nur geringen Mengen bereitgestellt werden. Fehlen diese im Darm, werden Nahrungsbestandteile, wie zum Beispiel Fette, nicht mehr richtig aufgenommen. Die Folge sind Nährstoffmangel sowie Durchfall. Auf Dauer können sich Untergewicht und bei Kindern Wachstums- und Gedeihstörungen entwickeln.

Durch die Veränderungen im Pankreas werden auch die endokrinen Drüsen geschädigt, so dass daraus zusätzlich ein Diabetes mellitus entstehen kann (8). Insgesamt sind 92% bis 97% aller CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation von einer Pankreasinsuffizienz betroffen (10, 11).

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

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

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

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

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute nahezu 2.000 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (22, 23), die in 6 verschiedenen Mutationsklassen, auf Basis ihrer Wirkung auf das CFTR-Protein, zusammengefasst werden (21, 23). Von diesen Mutationen sind aktuell 281 als tatsächlich CF-verursachend bekannt (24). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports an Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt die Nonsense-Mutationen dar, wodurch kein vollständiges CFTR-Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende Kanalprotein während der Faltung nicht korrekt verarbeitet und schließlich abgebaut (erreicht das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch, so ist es nur eingeschränkt funktionsfähig). Mutationen der Klasse III

werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Aktivierbarkeit des CFTR-Proteins gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Splicing-Fehler werden als Klasse V und Mutationen am C-Terminus des CFTR-Proteins als Klasse VI-Mutation klassifiziert. In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

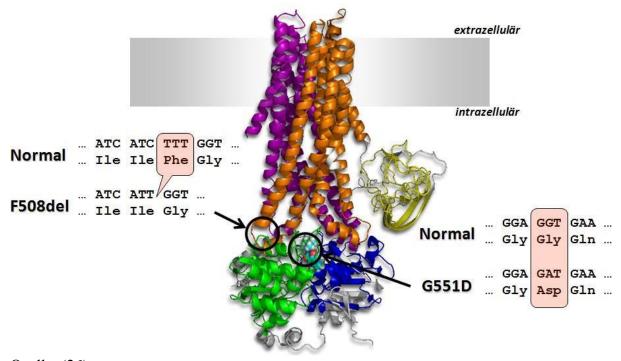
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

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

Quellen: (23, 25)

Bei der F508del-Mutation fehlt aufgrund einer Deletion von 3 Nukleotiden im CFTR-Gen auf dem Chromosom 7 die Aminosäure Phenylalanin an Position 508 im CFTR-Protein (F508del entspricht F=Phenylalanin im Einbuchstabencode; 508=Stelle im Protein; del=Deletion). Durch das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin wird in der Proteinbiosynthese ein fehlerhaftes Protein gebildet (siehe Abbildung 2). Dieses Protein wird bei der Faltung im Endoplasmatischen Retikulum nicht weiter verarbeitet, sondern an Ubiquitin gebunden und anschließend durch Proteasen abgebaut. Entsprechend kann die F508del-Mutation in die Klasse II der CFTR-Mutationen eingeordnet werden (23, 25).

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



Quelle: (26)

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

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

Klinisches Bild der zystischen Fibrose unter besonderer Beachtung von Kindern ab 6 Jahre (und früher), insbesondere bei homozygoter F508del-Mutation

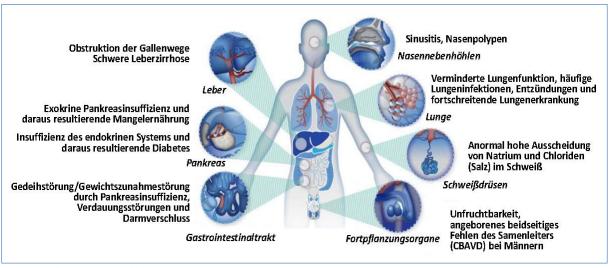
Die Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp. Hat der CF-Patient verschiedene Mutationen der CFTR-Allele beider Chromosomen, so kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. CF-Patienten mit wenig beeinträchtigenden Mutationen haben entsprechend weniger ausgeprägte Symptome, bei anderen Mutationen können schwerwiegende Symptome auftreten, welche letztendlich zum frühzeitigen Tod führen können (27).

Insgesamt ist mehrfach gezeigt worden und anerkannt, dass Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, besonders schwer betroffen sind (11, 28-30). CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen zeigen insgesamt eine schlechte körperliche Entwicklung, rezidivierende Atemwegsinfektionen, schlechte Lungenfunktionswerte und eine frühe Pankreasinsuffizienz (11, 31). So ist eine homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen mit einer noch geringeren medianen Überlebenszeit (ca. 37 Jahre) verbunden, verglichen mit dem Durchschnitt der CF-Patienten ohne homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen (ca. 46 Jahre) – dies bei Vorhersage für 2014 geborene Patienten bei angenommener Mortalität wie im Jahr 2010 (20, 32). Da die F508del-Mutation zahlenmäßig bei weitem die Mehrheit aller einzelnen CF-Mutationen mit Krankheitswert ausmacht (in Deutschland sind ca. 47% der CF-Patienten F508del homozygot (2)), sind die Implikationen auch für das Gesundheitswesen besonders relevant.

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, so stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Bereits intrauterin kann die pankreatogene Maldigestion zu einem Mekoniumileus führen, welcher bei etwa 15% der Neugeborenen mit CF auftritt und häufig mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist (8, 14). Das Krankheitsbild von CF wird schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge und eine Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) dominiert (33, 34). Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen dabei wesentlich die Lebensqualität und -erwartung von CF-Patienten (35). Ungefähr 90% aller CF-Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf, pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache. Bei vielen CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit Pseudomonas aeruginosa, wobei die Häufigkeit mit dem Alter zunimmt. Bei den über 12-jährigen Patienten liegt die Besiedlungsrate bereits bei reichlich 30% und steigt dann mit dem Alter bis auf ca. 65% an; im Durchschnitt liegt die Infektionshäufigkeit mit Pseudomonas aeruginosa bei Erwachsenen CF-Patienten bei ca. 60% (36). Bei über 60% der CF-Patienten liegt eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor, ungefähr 15% aller CF-Patienten weisen hepatobiliäre Komplikationen, wie z. B. Gallensteine auf (31). Die besonders schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind mit >90% nahezu allesamt pankreasinsuffizient (11).

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

Abbildung 3: Klinische Organmanifestationen von CF



Quelle: Eigene Darstellung nach (5)

Die Erkrankung der Lunge ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Pathophysiologische Veränderungen der Atemwege zeigen sich schon zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und die Abnahme der Lungenfunktion setzt sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigt sich sogar in der Jugend sowie dem Erwachsenenalter (37). Im Schulalter kommt es bei der Mehrzahl von CF-Patienten bereits zu Bronchiektasen und dies wird häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung (Air trapping) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion). Trotz dieser strukturellen Veränderungen (38) ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig (33). Bei Kindern mit CF kommt es nach Erstbesiedelung mit Bakterien allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentzündungen führen zu einem Lungenfunktion und zunehmender progressiven Verlust der Atemnot. Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet (8). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (39).

Für die Einschätzung des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung sowie die Beurteilung des Verlaufs der CF ist das FEV₁ in Prozent des Normwertes (engl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) anerkannt, ebenso wird es als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität genutzt. Der G-BA hat das FEV₁ in Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen bereits als wichtigen Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft (40, 41). Das FEV₁ ist ein bedeutsamer Prädiktor für das Patientenüberleben (30), was anhand verschiedener Modelle bestätigt wurde (13, 42-45). Die *European Medicines Agency* (EMA) empfiehlt zur Beurteilung der Wirksamkeit

therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Studienendpunkt, weil das FEV₁ den stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität darstellt (46). In der Pneumologie ist dieser Parameter als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs etabliert (Evidenzgrad A) und wurde in die Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (47).

Der Genotyp hF508del ist einer der stärksten Risikofaktoren für den Abfall der Lungenfunktion (gemessen in FEV1%) (48). An 6.251 Patienten des US CFFPR wurde gezeigt, dass sich der Abfall des FEV₁% in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter beschleunigt (37).

Insbesondere für Kinder mit CF hat sich jedoch in den vergangenen ca. 10 Jahren immer stärker ein weiterer Parameter als für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen relevant und auch praktikabel herauskristallisiert. Dieser hat besondere Bedeutung, nicht nur wegen der bekannten Schwierigkeiten, bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung zu realisieren, sondern vor allem, da bei Kindern mit CF die Lungenfunktionhäufig noch nicht merklich reduziert erscheint, wenn sie mittels FEV₁ bestimmt wird. Trotzdem sind strukturelle Beeinträchtigungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (MRT, CT) deutlich erkennbar (49, 50); funktionell ist die Ventilationshomogenität (und damit die Lungenfunktion in einem früheren Stadium als spirometrisch ermittelt) bereits reduziert). Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch extrem wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich der Lung Clearance Index (LCI) als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (51).

Der Gasauswaschtest – den es als Methode bereits seit über 60 Jahren gibt (52) – ist inzwischen sehr gut erforscht, weitgehend standardisiert und von der Gerätetechnik entwickelt, so dass er in der Routine einsetzbar ist (53). Es existiert seit 2013 ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society und der American Thoracic Society zum Gasauswaschtest (54), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (53). Der LCI ist ein globales Maß der Ventilationsinhomogenität. Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des "Auswaschvorgangs") umgewälzt werden muss, um das Markergas, das bei dem Test inhaliert wird, auszuwaschen. Konkret wird die Zahl der Atemmanöver gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5% (ein Vierzigstel) der Ausgangskonzentration zu senken (53). Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme Atemluft zurück als eine gesunde. Der LCI hat inzwischen gezeigt, dass er eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei gesunden und erkrankten Menschen besitzt; der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5% (55). Es existieren mittlerweile Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (55). Liegt der typische LCI Score bei gesunden Kindern im Alter zwischen 6 und 16 Jahren bei 5,3, ist er bei Kindern mit CF bei auf über 7,3 erhöht (56, 57).

Außerdem ist von Vorteil für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit gerade bei Kindern, dass die Messung des LCI nicht von der (subjektiven) Mitwirkung des Patienten abhängig ist (er wird bei Ruheatmung durchgeführt), wie es bei dem FEV₁ der Fall ist (53). Damit kann der LCI auch zuverlässig Interventionseffekte abbilden.

Speziell in der CF kann mit dem LCI sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. in wieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Bezüglich der Sensitivität ist der LCI der Computertomografie vergleichbar (58) und empfindlicher als das FEV₁, daher insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter besonders geeignet (56). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV_1 messbar sind) vorhersagen kann sowie spätere (59),Lungenfunktionsverschlechterungen und Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (51, 58-60). Dadurch ermöglicht die frühe Kenntnis des LCI auch eine frühere Interventionsmöglichkeit und damit eine bessere Lebensqualität und Prognose über die Lebenszeit von CF-Patienten. Dies dadurch, dass einem Verlust an Lungenfunktion, der im Alter von 6 bis 15 Jahren mit jedem Jahr progressiv zunimmt (61), frühzeitig entgegengewirkt werden kann, was insbesondere bei Einsatz der kausalen Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor erfolgen kann.

Pulmonale Exazerbationen nehmen mit der Progression der Lungenerkrankung zu, bzw. fördern diese (44, 62-64); auch steigt der Anteil von CF Patienten, die ≥1 eine pulmonale Exazerbation pro Jahr haben an, wenn Patienten Teenager werden oder ins junge Erwachsenenalter kommen (65). Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (66) und einer frühen Mortalität assoziiert (62, 67). Dabei sind die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (68). Anhand des FEV₁% lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patienten Exazerbationen das 5-Jahres-Überleben zusätzlich verkürzen (44). Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das 1-Jahres-Überleben erheblich verkürzen (62). Es wurde auch gezeigt, dass trotz gewisser Fortschritte in den derzeitigen Therapieoptionen – die unter Best Supportive Care zusammengefasst werden – über den Zeitraum 2003 bis 2013 die Rate pulmonaler Exazerbationen praktisch unverändert geblieben ist. Dabei werden allein für schwere pulmonale Exazerbationen (die eine Gabe von i.v.-Antibiotika erforderlich machen) konstante Jahreswerte von ca. 45% aller CF-Patienten über 18 Jahre und ca. 28% aller CF-Patienten bis 18 Jahre berichtet (69). Diese Daten stammen aus dem CF-Register der USA. Es ist davon auszugehen, dass sie weltweit Gültigkeit besitzen und verdeutlichen den dringenden Bedarf an therapeutischen Fortschritten speziell hinsichtlich der Verringerung pulmonaler Exazerbationen.

Die CF geht oft mit einem schlechteren **körperlichen Wachstum** und einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher. Möglicherweise führt die Lungenerkrankung zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, in der Regel zusammen

mit einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas und einer daraus resultierenden Malabsorption (70). 18% der Kinder mit CF sind leichter als die von den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) festgelegte fünfte Perzentile des Körpergewichts, und 16% der Kinder sind kleiner als die von den CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße (71). 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 (72). Der G-BA hat den BMI bereits in früheren Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen als wichtigen und bewertungsrelevanten Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft (40, 41) und diese Einschätzung für die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, bestätigt (73).

Auch die weiteren **extrapulmonalen Manifestationen** der Erkrankung resultieren aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chloridionen durch das CFTR-Protein. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch den Pankreas sowie unphysiologische Hydratisierungsvorgänge im Gastrointestinaltrakt (74, 75), CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD) (76) und CF-assoziierter Diabetes (CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (18, 76). Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF

Klinisches Bild	Prävalenz	Beginn	
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20% (14, 77, 78) Distales Darmverschluss-Syndrom (DIOS): 15% (78)	Säuglingsalter, Kindheit	
Männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97% (18)	Säuglingsalter	
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85% (5, 79); bei F508del homozygoten Patienten > 90% (10, 11)	Säuglingsalter, Kindheit	
Lebererkrankung	27-35% (80, 81)	Kindheit	
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5%, Osteopenie: 38% (82)	Jugend/Erwachsen enalter	
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50% im Alter von 30 Jahren (44)	Jugend	
Bösartige Tumoren	Bösartige Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Dickdarm, Dünndarm, Pankreas, Leber/Galle, Ösophagus); Odds Ratio von 6,5 für das Auftreten dieser Tumore im Vergleich zu Personen ohne CF (8)	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr	

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Zulassung ist die Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor mit der Zulassungserweiterung entsprechend dieses Anwendungsgebietes A angezeigt zur Behandlung von Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (83). Innerhalb dieses Anwendungsgebietes A bestehen keine Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Damit ist die Zielpopulation die Population entsprechend der Indikationserweiterung für Orkambi[®].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die CF-Symptome sind individuell sehr verschieden und unterscheiden sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind schwer betroffen (11, 28-30). Sie leiden an einer schweren und progredienten Multi-System Organdysfunktion, die hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert (5, 84). Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten. Zunächst soll die Situation des therapeutischen Bedarfs ganz generell für CF - mit dem Schwerpunkt auf der schweren Mutationsklasse III, der Patienten mit hF508del zuzuordnen sind – ausgeführt und die derzeitigen Therapieoptionen im Rahmen von BSC erläutert werden. Danach wird noch einmal schwerpunktmäßig auf die Bedeutung eines frühen Behandlungsbeginns für die Vermeidung von CF-Komplikationen für eine lebenslang verringerte Symptomatik einschließlich einer höheren Lebenserwartung eingegangen. Daraus ergibt sich die immense Bedeutung dieser Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für Kinder bereits ab 6 da Lumacaftor/Ivacaftor, die bisher einzige kausale Therapieoption im Indikationsgebiet, bereits seinen beträchtlichen (additiven) patientenrelevanten Zusatznutzen in einer Nutzenbewertung für Patienten ab 12 Jahren nachgewiesen hat (85).

Derzeitige Therapieoptionen

Das Ziel der derzeit verfügbaren Therapieoptionen bei CF-Patienten ist, die mit CF assoziierten Symptome zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten aufgrund einer Pankreasinsuffizienz (86-88).

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien gemäß der *Best Practice* Leitlinien der *European Cystic Fibrosis Society* (88). Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe (89-92). Eine vergleichsweise geringe Zahl an empfohlenen medikamentösen Therapieoptionen verfügt über eine spezifische Zulassung bei CF, und keine davon wirkt auf den molekularen Defekt des CFTR-Proteins, der der Pathophysiologie der CF zugrunde liegt.

Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip			
Mit Indikation bei zystischer Fibrose					
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert (88, 91)	Tobramycin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
DNase, inhaliert (93)	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität			
Pankreasenzyme (88)	Pankreatin, Pankreaslipase	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen			
Ohne Indikation bei	zystischer Fibrose				
Bronchodilatatoren (91, 94)	Salbutamolsulfat	β ₂ -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen			
Hypertone Salzlösung, inhaliert (95)	3-7%-iges NaCl	Inhaliertes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums			
Nicht-steroidale Antiphlogistika (96)	Ibuprofen	Entzündungshemmer			
Makrolidantibiotika (97)	Azithromycin	Antibiotika / Entzündungshemmer			
Corticosteroide, inhaliert	Beclomethason, Fluticason	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)			
Sekretolytika	Ambroxol, Bromhexin, Acetylcystein	Schleimlösung			

Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung therapeutisch einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression hinauszögern (38, 98-100).

Konsequenterweise bestehen bei der Firma Vertex detaillierte Pläne für eine Entwicklung von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) im Indikationsgebiet auch für Kleinkinder bis hin zu Neugeborenen.

Trotz der verfügbaren Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen für CF, welche die Symptome der CF-Patienten behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und

psychischen Belastung einher (101, 102). So zeigen sich negative Auswirkungen sowohl im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patienten, nachgewiesen anhand der standardisierten und validierten *Short-Form* (SF)-Gesundheitsfragebögen SF-36 und SF-50 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*health related quality of life*) (103, 104). Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) (105), einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche die Lebensqualität von CF-Patienten reduzierende Faktoren (106). Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (107). Infolgedessen treten Depressionen bei CF-Patienten (107) und deren Pflegepersonen (108) konsistent häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Insgesamt gestaltet sich jedoch die realistische Messung der Lebensqualität, insbeondere das Abbilden von Verbesserungen in der CF schwierig. Aufgrund der starker Beeinträchtigungen der Lebensqualität sowohl für Patienten als auch deren Eltern/Betreuern gehören Coping-Strategien zum Alltag, um das schwierige Leben mit CF zu meistern.

Derzeit beträgt das Alter im Todesfall bei CF-Patienten im Median 27,5-35,1 Jahre (2, 36, 69, 109, 110). Gemäß den aktuellen Angaben des Mukoviszidose Registers betrug das mediane Sterbealter von CF-Patienten im Jahr 2015 32 Jahre (25. bis 75. Perzentil: 24 bis 38 Jahre) (2). Heute geborene Kinder mit dem Gesamtspektrum an CF-Mutationen haben ein (prognostiziertes) medianes Überleben von 40,0-50,9 Jahren (2, 69, 109, 110). Da diese Daten alle CF-Patienten einschließen, dürfte die Lebenserwartung konkret für die schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation eher noch geringer sein.

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung sowohl für Patienten als auch deren Eltern bzw. Betreuer resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der CF-Patienten, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen. Versuche, den zugrunde liegenden Defekt mittels Gentherapie zu korrigieren, sind bisher fehlgeschlagen (111).

Im Folgenden wird noch einmal ausführlich dargestellt, weshalb gerade ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn von hF508del-Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen wird, die über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich von 6 bis 11 Jahren hinaus wirksam werden.

Gerade bei Kindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet ab dem 6. Lebensjahr) sind Pankreasdysfunktion (112) und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus (98, 113, 114) die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf: insbesondere Mekoniumileus (bei bis zu 20% der Neugeborenen, vor allem bei schweren CF-Mutationen der Klassen I bis III) (77). Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90% der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr (5)) und die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 und intestinaler pH sind reduziert (115, 116) sowie die Marker für Pankreas-Stress, wie immunreaktives Trypsinogen (117, 118) sind

erhöht. Überdies hinaus sind eingeschränkte Lungenfunktion (34, 119) und Lebererkrankung (120) bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent. Nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen überwiegend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (100).

Dabei zeigen sich die pulmonalen Symptome nicht zuerst an Lungenfunktionsparametern wie dem FEV₁, sondern es tritt Husten, oft mit erhöhter Sputumproduktion, Rasseln und Pfeifen bei der Atmung auf. Ab dem 6. Lebensjahr ist Husten bereits bei über 90% der Patienten persistierend. Strukturelle Lungenabnormalitäten sind schon in den ersten Lebensmonaten nachweisbar – wie Bronchienerweiterung, Bronchiektasen, Bronchialwandverdickungen und "Air trapping" (Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen durch starke Erhöhung des intrathorakalen Drucks) (38). Diese Veränderungen werden durch den bei Kindern mit CF ausgesprochen sensitiven Lung Clearance Index (LCI) gut und reproduzierbar messbar. Dies wichtigerweise früher möglich und damit Lungenfunktionsparameters FEV₁, anhand dessen Messung die Lungenfunktion im Alter bis zu 10 Jahren häufig noch gar nicht oder nur minimal beeinträchtigt erscheint, obwohl bereits die genannten strukturellen und funktionellen Veränderungen der Lunge doch vorliegen. Durch Erkennung resultierend die damit gegebene frühere und daraus Interventionsmöglichkeit, kann einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig entgegengewirkt, deren weiterer Abfall dadurch verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden.

Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus, der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden (121, 122). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (98, 123). Da der Body Mass Index per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (124), profitieren Kinder, die einen besseren Gewichtszugewinn aufweisen auch von daher bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (8, 125) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z.B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Medikaments Lumacaftor/Ivacaftor für Kinder bereits ab dem 6. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten bei.

In dem Zusammenhang ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben (126), welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Lumacaftor/Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume mit sich bringen wird.

In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach "Frühdiagnose" durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang damit eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil besitzen (127-131). Insbesondere für die schwer erkrankten Patienten mit hF508del ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt.

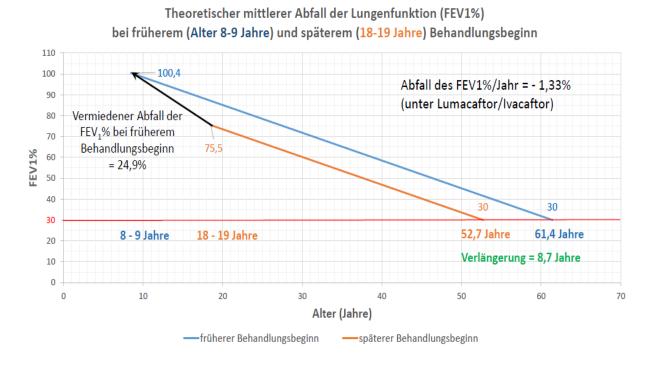
Abschluss: Lumacaftor/Ivacaftor adressiert den therapeutischen Bedarf besser als BSC – je früher der Behandlungsbeginn, desto mehr

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

Zu den bereits nachgewiesenen und in der Anerkenntnis eines beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten ab 12 Jahren mit hF508del führenden positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor kommen durch die Indikationserweiterung bereits auf Kinder zwischen 6 und 11 Jahren zusätzliche positive Effekte für die Patienten hinzu, die deren Lebensqualität, Krankheitsverlauf und Lebenserwartung weiter erhöhen werden. Durch die frühzeitige Verbesserung der Ernährungssituation werden Gedeihstörungen reduziert, was sich wiederum zusätzlich positiv auf die Gesamtentwicklung und auf die Lungenfunktion auswirkt.

Die nachfolgend auch veranschaulichten Modellrechnungen zeigen, dass bereits ein um beispielsweise 10 Jahre früherer Therapiebeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor (mit 8 statt mit 18 Jahren) bei Annahme eines über die Zeit konstanten positiven Therapieeffekts von Lumacaftor/Ivacaftor zu einem erheblichen Gewinn an Lebenserwartung führt. Für dieses Modell kann man beispielsweise einen Behandlungsbeginn im Alter von 8 Jahren (bei noch nicht reduzierter Lungenfunktion gemessen mittels FEV₁% - hier 100,4% aus (2)) einem Behandlungsbeginn mit 18 Jahren (und dem dann bereits sehr ausgeprägten FEV₁-Abfall im Vergleich zu Gesunden – hier 75,5% aus (2)) gegnüberstellen. Weiterhin kann man eine kritische Grenze für das Überleben bei einem FEV₁% von beispielsweise 30% ansetzen – ein Schwellenwert, ab dem die Lebensqualität der Patienten jedenfalls sehr schwer reduziert ist und auch häufig lebensbedrohliche Zustände resultieren. Nimmt man zu diesen unmittelbar aus dem deutschen Versorgungskontext ermittelten Werten des altersbezogenen FEV₁-Abfalls noch den Behandlungseffekt unter Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren mit hF508del hinzu (Abfall pro Jahr 1,33%; ermittelt aus der Langzeitverlängerungsstudie PROGRESS, in welche die Patienten der beiden pivotalen RCTs TRAFFIC und TRANSPORT überführt wurden (99)) und diesen als über die Lebenszeit konstant an, so ergibt sich die in Abbildung 4 veranschaulichte Situation.

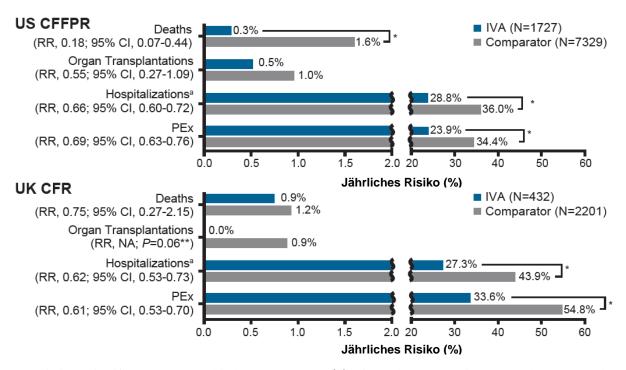
Abbildung 4: Modellierung des FEV₁%-Abfalls unter Lumacaftor/Ivacaftor bei frühem und späterem Therapiebeginn (eigene Darstellung)



Bei lebenslanger Behandlung und Aufrechterhaltung des den FEV₁-Abfall reduzierenden Behandlungseffektes von Lumacaftor/Ivacaftor führt der um beispielsweise 10 Jahre frühere Behandlungsbeginn zu einer extrapolierten mittleren Verlängerung um 8,7 Jahre bis die kritische Grenze der Lungenfunktion (hier mit 30% angenommen) erreicht wird. Bei niedrigerer angesetzter kritischer Grenze gilt dies analog; der demonstrierte Effekt der Verlängerung der Zeit bis zu deren Erreichen wird dann sogar noch deutlicher.

Daten aus dem Versorgungsalltag mit dem CFTR-Modulator Ivacaftor (Kalydeco[®]) in der Monotherapie bei Patienten mit Gating-Mutationen, für den ein Zusatznutzen durch den G-BA ebenfalls beschlossen worden ist, zeigen im Vergleich zu einer passenden, jedoch CFTR-unbehandelten, Komparartor-Kohorte, dass das Sterblichkeitsrisiko, sowie die Risiken für eine Organtransplantation, Hospitalisierungen und pulmonale Exazerbationen durch den Einsatz von Ivacaftor (Kalydeco[®]) deutlich reduziert werden können (Abbildung 5).

Abbildung 5: Jährliche Risiken der wichtigsten Ereignisse für die Ivacaftor- und Komparator-Kohorten aus dem US CFFPR (2015) und UK CFR (2014)



^{*} Statistisch signifikanter Unterschied. ** p-Werte (Fisher's exakter Test) sind angegeben, wenn der erwartete Wert in mindestens einer Zelle der Kontingenztabelle <5 ist. a Hospitalisierung aus jedwedem Grund (US CFFPR) bzw. wegen pulmonaler Exazerbation (UK CFR).

Quelle: (132)

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 Angabe zur Prävalenz der CF in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen (2). Das deutsche Mukoviszidose-Register wurde jeweils als valide Quelle in den Nutzenbewertungen zu Lumacaftor/Ivacaftor - Anwendungsgebiet A (85) und zu Ivacaftor - Anwendungsgebiet B (41) – vom G-BA anerkannt und einbezogen. Ebenso wurde der analoge Bericht aus dem Jahre 2011 für die Nutzenbewertung von Ivacaftor - Anwendungsgebiet A - vom G-BA als valide Quelle anerkannt (40).

Im Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2016 werden unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (5.668 Patienten) 2.658 Patienten aufgeführt, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (2). Das sind 47% aller registrierten und genotypisierten CF-Patienten in Deutschland.

Die Prävalenz aus den Berichtsbänden des deutschen Mukoviszidose-Registers ab 2013 (erschienen 2016) unterscheidet sich deutlich von der aus den Berichtsbänden bis inklusive 2012. In den früheren Auswertungen war eine erhebliche Zahl von registrierten, aber hinsichtlich ihres Überlebens ungeklärter, Patienten enthalten. Dies wurde mittlerweile bereinigt. Damit existiert mit der Zahl von 5.720 registrierten Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband 2016, der 2017 erschienen ist (2)) nunmehr eine verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenzangabe. Es handelt sich dabei um die Punktprävalenz für das Jahr 2016. Diese deckt sich auch hinreichend mit der Angabe der Zahl der Patienten, die mindestens einmal im Berichtsjahr 2012 in einem der CF-Zentren vorstellig wurden (Berichtsband 2012). Diese Zahl wurde für 2012 mit 5.111 angegeben (36) und geht damit äußerst plausibel der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d.h. nach der Datenbereinigung, voraus (2013 = 5.101 CF-Patienten, (2)).

Die Inzidenz der CF ist regional durchaus deutlichen Schwankungen unterworfen, da eine Abhängigkeit der Häufigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit besteht. Generell ist die Inzidenz in Asien und Afrika deutlich niedriger als in Amerika und Europa, da Kaukasier häufiger betroffen sind (133). Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenz der zentraleuropäischen Länder relativ gut übereinstimmt und demgegenüber beispielsweise für Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen, für Irland mit 1:1.353 (0,74‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird (134, 135). Für Deutschland wird eine Inzidenz von 1:3.300 (ca. 0,3‰) angegeben. Bei dieser Angabe handelt es sich jedoch um eine regressionsanalytische Rückrechnung aus den Prävalenzen (134, 135). Daher ist der Angabe der Prävalenz, die für Deutschland direkt aus dem langjährig bestehenden Mukoviszidose-Register stammt, höhere Verlässlichkeit beizumessen.

Generell sind keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz bezüglich des Geschlechts bekannt. Auch die Prävalenz zeigt diesbezüglich keine relevanten Unterschiede, da die hohe Sterblichkeit nicht relevant unterschiedlich zwischen den Geschlechtern ist. Wegen der niedrigen Lebenserwartung von Patienten mit CF, speziell bei Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist die Prävalenz bei älteren Patienten deutlich abfallend. Da jedoch alle Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind – soweit sie keine Kontraindikationen haben – mit der Kombinationstherapie aus Lumacaftor/Ivacaftor erfolgversprechend behandelt werden können (zusätzlich zu BSC), ist in jedem Falle die Gesamtzahl der lebenden Patienten zu berücksichtigen. Da darüber hinaus Patienten umso mehr von der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor profitieren werden, je früher im Leben diese einsetzt (in Europa und den USA ab 6 Jahren zugelassen), spielt dieser Abfall der Prävalenz zu höherem Alter hin für

die Ermittlung der maximalen Gesamtzahl der Patienten speziell für diese Indikationserweiterung keine Rolle.

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

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen. In der Analyse der Angaben aus dem Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2017 (2) für die Jahre 2014 bis 2016 (siehe Tabelle 3-4) bleibt jedoch ein leichter Trend für eine geringfügig steigende Prävalenz bestehen. Dieser resultierende Trend dürfte jedoch zum Großteil aus Datenbereinigungen des deutschen Mukoviszidose-Registers und geänderter Auswertungsmethodik (im Vergleich zum Berichtsjahr 2015) resultieren sowie zu einem gewissen Anteil aus der Nachregistrierung von Patienten, die bisher nicht erfasst worden waren. Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Trend für maximal fünf weitere Berichtsjahre so fortsetzen könnte (d.h. bis zum Berichtsjahr 2021). Für die weiteren zwei Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden sollte (die Änderungen für die nächsten 5 Jahre nach dem Stand des vorliegenden Dossiers sollen hier dargestellt werden, d.h. für 2019 bis 2023), wird von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret davon ausgegangen, dass die Prävalenz in der Zielpopulation für die kommenden 3 Berichtsjahre (d.h. 2017 bis 2019 mit ca. 4,7% pro Jahr leicht ansteigt (267 Patienten pro Jahr ermittelt aus dem (aufgerundeten) Anstieg der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2014 bis 2016). Danach sollten Datenbereinigungen des Mukoviszidose-Registers und eventuelle Nachregistrierungen abgeschlossen sein (diese werden sich mit dem Berichtsband für die Daten des Jahres 2019 über insgesamt 5 Jahre erstreckt haben), so dass ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen danach nicht angenommen wird. Die Prävalenz wird ab dem Jahr 2020 bis zum Jahr 2023 (Ende des hier geforderten fünfjährigen Vorhersageintervalls) daher als konstant angenommen (siehe Tabelle 3-4).

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 (136) sollte nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl führen, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch nicht generell mehr Patienten auftreten sollten. Dies ist dadurch begründet, dass CF-Patienten, abhängig von ihrer CF-Mutation und dem individuellen Schweregrad der CF, aufgrund ihrer Symptome auch später im Leben diagnostiziert werden – was insbesondere für Patienten mit hF508del zutrifft.

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Angaben in Tabelle 3-4 um die Prävalenz von CF-Patienten handelt. Im folgenden Kapitel wird bei der Herleitung der Patientenzahl für die Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor deutlich, dass einerseits der Anteil der CF-Patienten, die hF508del sind, nur ca. 47% aller CF-Patienten beträgt und davon wiederum natürlich nur ein kleiner Prozentsatz Kinder zwischen 6 und 11 Jahren, d.h. für die Indikationserweiterung relevant sind.

Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2016 (Berichtete Werte) und 2017 bis 2023 (Extrapolation)

Patienten zum Stichtag im deutschen Mukoviszidose-Register	20141	20151	20161	20172	20182
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.187	5.331	5.720	5.987	6.254
Patienten zum Stichtag im deutschen Mukoviszidose-Register	20192	20203	20213	20223	20233
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.521	6.521	6.521	6.521	6.521

¹ Datenstand zum 03.11.2017; ² Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2014 bis 2016: Anstieg = 267 Patienten/Jahr (aufgerundet auf ganze Patientenzahl); ³ Fortschreibung der extrapolierten Patientenzahl des Jahres 2019, als konstant angenommen (siehe Text)

Ouelle: (2)

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Orkambi® - Anwendungsgebiet A Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR- Gen sind.	CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	nicht quantifizierbar	361

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, von einer Behandlung mit Orkambi[®] profitieren werden. Daher wird von 361 Patienten im Bereich der GKV ausgegangen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

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

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

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

3.2.6 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Orkambi [®] - Anwendungsgebiet A		
Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	416	361

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie bereits ausgeführt, wurden unter den 5.668 genotypisch getesteten Patienten der Qualitätssicherung Mukoviszidose 2015 2.658 Patienten identifiziert, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (2). Insgesamt sind 5.720 Patienten im Register bekannt, d.h. nur 52 Patienten sind also entweder nicht genotypisiert worden oder das Ergebnis der Genotypisierung war nicht eindeutig (die Rate der genotypisierten Patienten beträgt damit 99,1%). (2)

Um eine konservative (größtmögliche) Angabe aller für eine Behandlung in Frage kommender Patienten im Indikationsgebiet zu erhalten, wird die Gesamtzahl der Patienten mit hF508del um die Patienten erhöht, die bei vollständiger Genotypisierung zusätzlich mit hF508del zu erwarten wären. Da der Anteil der Patienten, die hF508del sind, 47%.beträgt (2.658/5.668), sind dies nach Aufrundung 25 Patienten zusätzlich und damit in der Summe maximal 2.683 konservativ anzunehmende Patienten mit hF508del.

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation und zwischen 6 und 11 Jahren alt sind, wird davon ausgegangen, dass die Altersverteilung der Patienten mit hF508del der aller CF-Patienten entspricht (ca. 47% der CF-Patienten sind hF508del). Daher kann die Angabe aus dem Berichtsband zum Anteil der Patienten zwischen 6 und 11 Jahren direkt auf die maximale Anzahl der Patienten mit hF508del angewendet werden. Der Anteil der Patienten zwischen 6 und 11 Jahren kann nur graphisch aus der Darstellung der Altersstruktur im Berichtsband abgelesen werden. Es ergibt sich ein Wert von etwas weniger als 15,5% (2). Um eine konservative Angabe der Patientenzahl im Indikationsgebiet zu erhalten, wird mit diesen leicht überschätzten 15,5% gerechnet. Es ergibt sich daraus eine zu erwartende maximale Anzahl von (aufgerundet) 416 Patienten mit hF508del zwischen 6 und 11 Jahren in Deutschland.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuellen verfügbaren Angabe 82.457.000 Einwohner (137). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive Mitversicherter Angehöriger) beträgt 71.405.000 Versicherte (138).

Es kann die Annahme getroffen werden, dass die Altersverteilung für die Gesamteinwohner in Deutschland nicht relevant von der der gesetzlich krankenversicherten Einwohner abweicht. Diese Annahme ist erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Altersbereichs detaillierte Altersverteilung der Patienten im Bereich der GKV nicht zugänglich ist. Demzufolge kann der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten (86,60%) direkt auf die Anzahl der Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die hF508del sind, angewandt werden, um daraus den Anteil der Patienten im Indikationsgebiet zu erhalten, die für den Bereich der GKV zu erwarten sind. Es ergeben sich damit (aufgerundet) maximal 361 im Bereich der GKV zu erwartende Patienten im Indikationsgebiet. Der Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Rechen- schritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl der Patienten im Register (2)	5.720
2	Anzahl genotypisierter Patienten (2)	5.668
	Anteil genotypisierter Patienten: 5.668/5.720 = 99,1%	
3	Anzahl der Patienten, die homozygot bezüglich der F508del- Mutation sind (2)	2.658
4	Hochgerechnete zu erwartende Anzahl an Patienten mit hF508del, falls alle genotypisiert wären: 2.658 / 0,991 = 2.683	2.683
5	Anteil aller Patienten, die zwischen 6 bis 11 Jahre alt sind: ca. 15,5% (Angabe aus dem Register (2): ca. 15,5% sind 6 bis 11 Jahre alt, Wert kann nur aus Graphik abgelesen werden, liegt geringfügig über 15%, es wird daher leicht konservativ mit 15,5% gerechnet.) Damit ist die Anzahl der Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die hF508del sind 2.683 * 0.155 = 416§	416#
6	Bevölkerungsstand Deutschland (letzte verfügbare Angabe 30.09.2016; (137))	82.457.000
7	Anzahl der GKV-Versicherten inkl. mitversicherter Angehöriger (Stand Juli 2017; (138))	71.405.000
8	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger (138)) an der Gesamtbevölkerung (137)	86,60%
9	Anzahl GKV-versicherter Patienten 6 bis 11 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (bei 86,60% GKV-Versicherten: 416 * 0.8660)&	361#

[§] Da knapp ca. 47% der Patienten hF508del sind, wurde für diesen Rechenschritt davon ausgegangen, dass die Altersverteilung der Patienten mit hF508del der aller Patienten im Register entspricht.

Da die Angaben in Tabelle 3-7 jeweils exakt bekannte CF-Patientenzahlen aus dem deutschen Mukoviszidose-Register bzw. konservative Abschätzungen im Sinne eines größtmöglichen Wertes aus den verfügbaren Angaben des Registers sind, sind keine zusätzlichen Unsicherheitsbereiche angegeben. Dies wurde dadurch erreicht, dass jeweils die größtmögliche Anzahl einbezogen wird. Zusätzlich wird der Ansatz dadurch konservativ (im Sinne der größten Patientenzahl), dass bei den Patientenzahlen immer auf volle Patientenzahlen aufgerundet wurde, auch wenn laut mathematischen Rundungsregeln eine Abrundung möglich gewesen wäre.

[&]amp; Altersverteilung für Bevölkerung und GKV-Versicherte als identisch angenommen

[#] Auf die nächst höhere ganze Patientenzahl aufgerundet

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 3.2.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Merk, D, Schubert-Zsilavecz, M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Expert Opin Drug Discov. 2013;8(6):691-708.
- 2. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
- 3. De Boeck, K, Zolin, A, Cuppens, H, Olesen, HV, Viviani, L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2014;13(4):403-9.
- 4. Riordan, JR, Rommens, JM, Kerem, B, Alon, N, Rozmahel, R, Grzelczak, Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989;245(4922):1066-73.
- 5. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373(9678):1891-904.
- 6. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. Top Med Chem. 2008(3):91-120.
- 7. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annu Rev Med. 2007;58:157-70.
- 8. Ratjen, F, Tullis, E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. Clinical Respiratory Medicine (Third Edition). Philadelphia: Mosby; p. 593-604. 2008.
- 9. Sheppard, DN, Rich, DP, Ostedgaard, LS, Gregory, RJ, Smith, AE, Welsh, MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl- channels with altered pore properties. Nature. 1993;362(6416):160-4.
- 10. Comer, DM, Ennis, M, McDowell, C, Beattie, D, Rendall, J, Hall, V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. Qim. 2009;102(11):793-8.
- 11. McKone, EF, Emerson, SS, Edwards, KL, Aitken, ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2003;361(9370):1671-6.
- 12. Bruzzese, E, Callegari, ML, Raia, V, Viscovo, S, Scotto, R, Ferrari, S, et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with Lactobacillus GG: a randomised clinical trial. PLoS One. 2014;9(2):e87796.
- 13. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. Pediatr Res. 1997;41(2):161-5.
- 14. van der Doef, HP, Kokke, FT, van der Ent, CK, Houwen, RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. Curr Gastroenterol Rep. 2011;13(3):265-70.
- 15. Colombo, C. Liver disease in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2007;13(6):529-36.
- 16. Wilschanski, M, Durie, PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. Gut. 2007;56(8):1153-63.
- 17. Hodges, CA, Palmert, MR, Drumm, ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. Endocrinology. 2008;149(6):2790-7.

- 18. Chen, H, Ruan, YC, Xu, WM, Chen, J, Chan, HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. Hum Reprod Update. 2012;18(6):703-13.
- 19. Stuppia, L, Antonucci, I, Binni, F, Brandi, A, Grifone, N, Colosimo, A, et al. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. Eur J Hum Genet. 2005;13(8):959-64.
- 20. McKone, EF, Goss, CH, Aitken, ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest. 2006;130(5):1441-7.
- 21. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration. 2000;67(2):117-33.
- 22. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2017. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: https://www.cftr2.org/mutations_history [Zugriff am: 07.08.2017].
- 23. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, Li, H, Sheppard, DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. Int J Biochem Cell Biol. 2014;52:47-57.
- 24. Clinical and Functional Tanslation of CFTR. List of current CFTR2 variants. 2017.
- 25. Boyle, MP, De Boeck, K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. Lancet Respir Med. 2013;1(2):158-63.
- 26. Kim, SJ, Skach, WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. Front Pharmacol. 2012;3:201.
- 27. Dörk, T, Stuhrmann, M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) In: Ganten D, Ruckpaul K, editors. Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin) p. 173-94. 2000.
- 28. Johansen, HK, Nir, M, Hoiby, N, Koch, C, Schwartz, M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. Lancet. 1991;337(8742):631-4.
- 29. Kerem, E, Kerem, B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1996;22(6):387-95.
- 30. 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.
- 31. Hauber, HP, Reinhardt, D, Pforte, A. Epidemiologie der CF-Erkrankung. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M, editors. Cystische Fibrose p. 255-61. 2001.
- 32. MacKenzie, T, Gifford, AH, Sabadosa, KA, Quinton, HB, Knapp, EA, Goss, CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. Ann Intern Med. 2014;161(4):233-41.
- 33. Grasemann, H, Ratjen, F. Early lung disease in cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2013;1(2):148-57.
- 34. Stick, SM, Brennan, S, Murray, C, Douglas, T, von Ungern-Sternberg, BS, Garratt, LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. J Pediatr. 2009;155(5):623-8 e1.
- 35. Koch, C, Hoiby, N. Pathogenesis of cystic fibrosis. Lancet. 1993;341(8852):1065-9.
- 36. Sens, B, Stern, M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.
- 37. Wagener, JS, Sawicki, GS, Millar, SJ, Mayer-Hamblett, N, Goss, CH, Moss, RB, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H-CFTR Gene Mutation Poster 415 presented at the 29th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, October 8-10, 2015, Phoenix, Arizona. 2015.
- 38. Sly, PD, Brennan, S, Gangell, C, de Klerk, N, Murray, C, Mott, L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(2):146-52.

- 39. VanDevanter, DR, Pasta, DJ, Konstan, MW. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2015;14(6):763-9.
- 40. 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.
- 41. 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.
- 42. 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.
- 43. 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.
- 44. 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.
- 45. 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.
- 46. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
- 47. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criee, 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.
- 48. Cogen, J, Emerson, J, Sanders, DB, Ren, C, Schechter, MS, Gibson, RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol. 2015;50(8):763-70.
- 49. Brody, A, Nagle, S, Hug, C, Marigowda, G, Waltz, D, Goldin, J, et al. EFFECT OF LUMACAFTOR/IVACAFTOR ON TOTAL, BRONCHIECTASIS AND AIR TRAPPING CT SCORES IN CHILDREN HOMOZYGOUS FOR F508del CFTR: EXPLORATORY IMAGING SUBSTUDY Abstract 809-109 CT submitted for NACFC November 2-4, 2017 in Indianapolis. 2017.
- 50. Nagle, S, Brody, AS, Woods, J, Johnson, KM, Wang, L, Marigowda, G, et al. FEASIBILITY OF ULTRASHORT ECHO TIME (UTE) MRI TO EVALUATE THE EFFECT OF LUMACAFTOR/IVACAFTOR THERAPY IN CHILDREN WITH CF HOMOZYGOUS FOR F508DEL Abstract 809-109 MRI substudy submitted for NACFC November 2-4, 2017 in Indianapolis. 2017.
- 51. Aurora, P, Stanojevic, S, Wade, A, Oliver, C, Kozlowska, W, Lum, S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):752-8.
- 52. Fowler, WS. Lung function studies; uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. J Appl Physiol. 1949;2(6):283-99.
- 53. Husemann, K, Kohlhäufl, M. Lung Clearance index Messung und Anwendung. Der Pneumologe. 2015;12(6):490-9.
- 54. Robinson, PD, Latzin, P, Verbanck, S, Hall, GL, Horsley, A, Gappa, M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. Eur Respir J. 2013;41(3):507-22.

- 55. Fuchs, SI, Eder, J, Ellemunter, H, Gappa, M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. Pediatr Pulmonol. 2009;44(12):1180-5.
- 56. Aurora, P, Gustafsson, P, Bush, A, Lindblad, A, Oliver, C, Wallis, CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. Thorax. 2004;59(12):1068-73.
- 57. Horsley, AR, Gustafsson, PM, Macleod, KA, Saunders, C, Greening, AP, Porteous, DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. Thorax. 2008;63(2):135-40.
- 58. Owens, CM, Aurora, P, Stanojevic, S, Bush, A, Wade, A, Oliver, C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. Thorax. 2011;66(6):481-8.
- 59. Vermeulen, F, Proesmans, M, Boon, M, Havermans, T, De Boeck, K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. Thorax. 2014;69(1):39-45.
- 60. Stanojevic, S, Davis, SD, Retsch-Bogart, G, Webster, H, Davis, M, Johnson, RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. AJRCCM Articles in Press. 2016.
- 61. Liou, TG, Elkin, EP, Pasta, DJ, Jacobs, JR, Konstan, MW, Morgan, WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2010;9(4):250-6.
- 62. 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.
- 63. 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.
- 64. 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.
- 65. Goss, CH, Burns, JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.
- 66. Waters, V, Stanojevic, S, Atenafu, EG, Lu, A, Yau, Y, Tullis, E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. Eur Respir J. 2012;40(1):61-6.
- 67. Newton, TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. Respir Care. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
- 68. Stenbit, AE, Flume, PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(6):442-7.
- 69. 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].
- 70. Pencharz, PB, Durie, PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. Clin Nutr. 2000;19(6):387-94.
- 71. 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.

- 72. 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.
- 73. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
- 74. Quinton, PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. Physiol Rev. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
- 75. Rowe, SM, Miller, S, Sorscher, EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005;352(19):1992-2001.
- 76. Staufer, K, Halilbasic, E, Trauner, M, Kazemi-Shirazi, L. Cystic fibrosis related liver disease--another black box in hepatology. Int J Mol Sci. 2014;15(8):13529-49.
- 77. Carlyle, BE, Borowitz, DS, Glick, PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. J Pediatr Surg. 2012;47(4):772-81.
- 78. Strausbaugh, SD, Davis, PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. Clin Chest Med. 2007;28(2):279-88.
- 79. Nousia-Arvanitakis, S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. J Clin Gastroenterol. 1999;29(2):138-42.
- 80. 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.
- 81. Lindblad, A, Glaumann, H, Strandvik, B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. Hepatology. 1999;30(5):1151-8.
- 82. 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.
- 83. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
- 84. Davies, JC, Alton, EW, Bush, A. Cystic fibrosis. BMJ. 2007;335(7632):1255-9.
- 85. 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 Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
- 86. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pakreasinsuffizienz. 2011.
- 87. 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].
- 88. 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.
- 89. 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.
- 90. 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.
- 91. Müller, FM, Bend, J, Rietschel, E. S3 Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
- 92. 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.
- 93. Jones, AP, Wallis, C. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(3):CD001127.
- 94. Schwarz, C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). Arzneimitteltherapie. 2013;31(4):80-8.
- 95. 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.
- 96. Konstan, MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. Curr Opin Pulm Med. 2008;14(6):567-73.
- 97. 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.
- 98. Farrell, PM, Kosorok, MR, Rock, MJ, Laxova, A, Zeng, L, Lai, HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics. 2001;107(1):1-13.
- 99. Konstan, MW, McKone, EF, Moss, RB, Marigowda, G, Tian, S, Waltz, D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. Lancet Respir Med. 2017;5(2):107-18.
- 100. VanDevanter, DR, Kahle, JS, O'Sullivan, AK, Sikirica, S, Hodgkins, PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. J Cyst Fibros. 2016;15(2):147-57.
- 101. 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.
- 102. 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.
- 103. 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.
- 104. 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.

- 105. 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.
- 106. 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.
- 107. 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.
- 108. 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.
- 109. 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].
- 110. 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].
- 111. Davies, JC, Alton, EW. Gene therapy for cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2010;7(6):408-14.
- 112. O'Sullivan, BP, Baker, D, Leung, KG, Reed, G, Baker, SS, Borowitz, D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2013;162(4):808-12 e1.
- 113. Lai, HJ, Shoff, SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. Am J Clin Nutr. 2008;88(1):161-6.
- 114. Marcus, MS, Sondel, SA, Farrell, PM, Laxova, A, Carey, PM, Langhough, R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. Am J Clin Nutr. 1991;54(3):578-85.
- 115. Bodewes, FA, Verkade, HJ, Taminiau, JA, Borowitz, D, Wilschanski, M, Working group Cystic, F, et al. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. J Cyst Fibros. 2015;14(2):169-77.
- 116. Daftary, A, Acton, J, Heubi, J, Amin, R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2006;5(2):71-6.
- 117. Durie, PR, Forstner, GG, Gaskin, KJ, Moore, DJ, Cleghorn, GJ, Wong, SS, et al. Agerelated alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. Pediatr Res. 1986;20(3):209-13.
- 118. Sarles, J, Barthellemy, S, Ferec, C, Iovanna, J, Roussey, M, Farriaux, JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;80(2):F118-22.
- 119. 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.
- 120. Leeuwen, L, Fitzgerald, DA, Gaskin, KJ. Liver disease in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2014;15(1):69-74.
- 121. Powers, SW, Jones, JS, Ferguson, KS, Piazza-Waggoner, C, Daines, C, Acton, JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. Pediatrics. 2005;116(6):1442-50.

- 122. Yen, EH, Quinton, H, Borowitz, D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 2013;162(3):530-5 e1.
- 123. Collins, MS, Abbott, MA, Wakefield, DB, Lapin, CD, Drapeau, G, Hopfer, SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. Pediatr Pulmonol. 2008;43(7):648-55.
- 124. Zemel, BS, Jawad, AF, FitzSimmons, S, Stallings, VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. J Pediatr. 2000;137(3):374-80.
- 125. Pillarisetti, N, Williamson, E, Linnane, B, Skoric, B, Robertson, CF, Robinson, P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(1):75-81.
- 126. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie). 2016.
- 127. Accurso, FJ, Sontag, MK, Wagener, JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
- 128. Lai, HJ, Cheng, Y, Farrell, PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S57-63.
- 129. Martin, B, Schechter, MS, Jaffe, A, Cooper, P, Bell, SC, Ranganathan, S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. Pediatrics. 2012;129(2):e348-55.
- 130. Sims, EJ, McCormick, J, Mehta, G, Mehta, A, Steering Committee of the, UKCFD. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
- 131. Siret, D, Bretaudeau, G, Branger, B, Dabadie, A, Dagorne, M, David, V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). Pediatr Pulmonol. 2003;35(5):342-9.
- 132. Bessonova, L, Volkova, N, Higgins, M, Bengtsson, L, Tian, S, Simard, C, et al. Real-World Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor: Analysis of 2015 US and UK CF Registry Data Poster EPS5.10 presented at the 40th European Cystic Fibrosis Conference, Seville, Spain, 7-10 June 2017.
- 133. European Medicines Agency. CHMP assessment report on an extension of marketing authorisation including an extension of indication (EPAR). 2017.
- 134. Colombo, C, Littlewood, J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. J Cyst Fibros. 2011;10 Suppl 2:S7-15.
- 135. Farrell, PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008;7(5):450-3.
- 136. Gemeinsamer Bundesausschuss. Neufassung der Richtlinie über die früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebenskahres (Kinder-Richtlinie): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016.
- 137. Destatis. 2017. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.09.2016; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstan

<u>d/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=77359633D27B64C96EAE7DBFCE387C7C.cae3</u> [Zugriff am: 20.11.2017].

138. BMG. 2017. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF15Bund_Juli 2017; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3 Downloads/Statistiken/G https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3 Downloads/Statistiken/G

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 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi [®])	Patienten mit CF zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del- Mutation im CFTR-Gen sind	Oral; 2-mal täglich zwei Tabletten mit je 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365
BSC	Patienten mit CF	Kein einheitlicher Behandlungsmodus (siehe nachstehender Text)	Kontinuierlich	365

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

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

Behandlungsmodus von Orkambi®

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

Die empfohlene Dosis für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren beträgt zwei Tabletten mit je 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor oral alle 12 Stunden (Tagesgesamtdosis: 400 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor).

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Best Supportive Care)

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Orkambi[®] wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelner Behandlungsmodus zu beschreiben. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar. Mukolytische Medikamente verringern die Viskosität (Zähigkeit) des Bronchialsekrets. Bronchodilatatoren erweitern die Atemwege und entzündungshemmende Präparate helfen bei der Therapie von CF-Patienten mit Asthma. Die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (3-7% NaCl) löst den Schleim in den unteren Atemwegen. Keimbesiedelung und Infektionen werden, oft in chronischen Therapieschemata, mit Antibiotika behandelt. Bei vielen CF-

Patienten besteht zudem eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Neben den medikamentösen Therapien werden auch physiotherapeutische Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion angewendet. Darüber hinaus wird Untergewicht zudem oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden dauerhaft über das ganze Jahr hinweg angewendet.

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

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

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

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

Tabelle 3-10: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der CF (BSC) (repräsentative Beispiele)

Bezeichnung des im Rahmen der Best Supportive Care verwendeten Präparats	Wirkstoff	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*
Aztreonam (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.
Tobramycin (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
Colistin (Colifin®) (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
Dornase alfa (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
Hypertone Natriumchlorid- Lösung (MucoClear® 6%) (6)	Hypertone Natriumchlorid- Lösung	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	2-4x täglich 4 ml Inhhalationslösung
Pankreatin (Pangrol®) (7)		Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse er Gebrauchsanweisung (6) der einzelnen P	Kapseln mit 400 mg Pankreas-Pulver mit Lipase zur oralen Einnahme zu jeder Mahlzeit räparate, bezogen über Rote

Liste oder Herstellerwebsite

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der

Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimitte	el		
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) Patienten mit CF zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind		Oral; 2-mal täglich zwei Tabletten mit je 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	365
Best Supportive Care			
Aztreonam (Cayston®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa	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 Pseudomonas aeruginosa	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 (Colifin®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa	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 Inhahlationslösung	365
Pankreatin (Pangrol®)	Patienten mit gestörter	Kapseln mit 400 mg	365

Funktion des exokrinen	Pankreas-Pulver mit	
Pankreas, die mit einer	Lipase zur oralen	
Maldigestion einhergeht.	Einnahme zu jeder	
Bei CF zur Unterstützung	Mahlzeit	
der ungenügenden		
Funktion der		
Bauchspeicheldrüse.		

^{*} Gemäß Fachinformationen (2-5, 7) oder Gebrauchsanweisung (6) der einzelnen Präparate, bezogen über Rote Liste oder Herstellerwebsite.

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

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Lumacaftor/Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen, die sich nicht als einzelnes, jährliches Behandlungsintervall beschreiben lässt, sondern individuell unterschiedlich nach den jeweiligen Bedürfnissen angepasst verordnet wird. Tabelle 3-11 zeigt die verschiedenen angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit der empfohlenen Behandlungsdauer. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus der jeweiligen Fachinformation stark abweichen. Es bleibt zu beachten, dass es keine einheitliche Definition von BSC gibt. In vorhergehenden Verfahren führte der G-BA wiederholt aus, dass "sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel [...] durchzuführenden Best-Supportive-Care nicht regelhaft von der im Rahmen der ZVT anzuwendenden Best-Supportive Care unterscheiden", so dass "die Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care" entfallen könne (8).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen 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 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht- medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lumacaftor/ Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten mit CF zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del- Mutation im CFTR-Gen sind	365	2 Tabletten mit je 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	Tagesdosis laut Fachinformation: 400 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 x 400 mg Lumacaftor pro Patient pro Jahr und 365 x 500 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr → 146.000 mg Lumacaftor und 182.500 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr
Best Supportive Care	siehe nachstehender Text	Siehe nachstehender Text	siehe nachstehend er Text	Siehe nachstehender Text

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

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

Tabelle 3-13 zeigt die verschiedenen Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit dem entsprechenden Jahresdurchschnittsverbrauch. Dabei handelt es

sich auch hier um theoretische Werte, die von der realen Patientensituation deutlich abweichen können.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente

Rahmen der Best Supportive Care verwendeten Präparats	Wirkstoff	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient* (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Aztreonam (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
Tobramycin (Bramitob®)	Tobramycin	DDD = 0,3 g inhalative Lösung
		Jahresdurchschnittsverbrauch:
		Tobramycin soll laut Fachinformation 28 Tage zwei Mal täglich
		mit einer Dosis von 300 mg 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
Colistin (Colifin®)	Colistin	DDD = 3.000.000 I.E. inhalative Lösung
		Jahresdurchschnittsverbrauch:
		365 Tage x 3.000.000 I.E. inhalative Lösung
D 10	D 16	→ 1.095.000.000 I.E. inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Dornase alfa (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
Hypertone	Natriumchlorid	Laut Gebrauchsanweisung 2-4x täglich 4 ml inhalative Lösung
Natriumchlorid-Lösung (MucoClear® 6%)		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
Pankreatin (Pangrol®)	Pankreatin	DDD = 240.000 Ph. EurEinheiten
		Jahresdurchschnittsverbrauch:
		Jam esuar cuscumitisvei bi aucu.
		365 Tage x 240.000 Ph. EurEinheiten

Deutschland im Jahre 2015 (9). Es handelt sich um theoretische Durchschnittswerte, die je nach individueller

Patientensituation deutlich abweichen können.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	(zu bewertendes (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und			
Lumacaftor/ Ivacaftor (Orkambi®)	12.982,94 € (112 Tabletten à 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor)	12.240,29 € (1,77¹; 740,88²)		
Best Supportive Care Siehe nachstehender Text		Siehe nachstehender Text		
 Pflichtrabatt der Apotheke Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 				

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

Der Apothekenabgabepreis für Orkambi[®] in der Packung mit 112 Tabletten beträgt 12.982,94 € (inklusive 19% MwSt; auf Basis des Erstattungsbetrags). Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 740,88 € pro Packung. Somit ergeben sich für eine Packung Orkambi[®] (112 Tabletten à 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor) Kosten für die GKV in Höhe von 12.240,29 €.

Best Supportive Care

Tabelle 3-15 zeigt eine repräsente Auswahl der Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit den entsprechenden Kosten. Diese wurden der Lauer-Taxe

entnommen. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berechnet als die Apothekenabgabepreise abzüglich der Pflichtrabatte der Apotheken sowie der pharmazeutischen Unternehmer.

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

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
Aztreonam (Cayston®,	3.673,14	3.464,87
Gilead)	(84 Fl. Pulv. à 75 mg)	$(1,77^1; 206,50^2)$
Tobramycin (Bramitob®,	2.484,72	2.364,12
Chiesi)	(56 Ampullen 4 ml à 300 mg)	$(1,77^1; 118,83^2)$
Colistin (Colifin®, Pari)	978,61	854,39
	(56 Fl. Pulv. à 80 mg [1.000.000 IE])	$(1,77^1; 45,92^2; 76,53^3)$
Dornase alfa (Pulmozyme®,	1145,23	1057,15
Roche)	(30 Ampullen 2,5 ml à 2,5 mg [2.500 E.])	$(1,77^1; 62,80^2;$
		23,514)
Hypertone Natriumchlorid-	49,98	49,98
Lösung (MucoClear® 6%,	(60 Ampullen 4 ml à 240 mg)	
Pari)		
Pankreatin (Pangrol®Berlin-	131,53 ⁵	124,95
Chemie)	(200 msr. Hartkps. à 400 mg = 40.000 Ph. EurE.)	$(6,58^1)$

¹ Pflichtrabatt der Apotheke

Quelle: Rote Liste, Lauer-Taxe (Stand: 01.12.2017)

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 werden in Abschnitt 3.3.3 zwar die Kosten für einzelne Medikamente ausgewiesen, für die Darstellung der Jahrestherapiekosten der BSC in Abschnitt 3.3.5 wird jedoch auf Durchschnittskosten bzw. Spannen von Durchschnittskosten aus der Literatur zurückgegriffen.

² Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1

³ Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 3b

 $^{^4\,\}text{Rabatt}$ für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 3a

⁵ Festbetrag (Stufe I) für Pangrol: 131,53 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach-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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

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

In der Fachinformation von Orkambi[®] wird empfohlen, Leberfunktionstests durchführen zu lassen. Diese sollten vor Therapiebeginn sowie im ersten Behandlungsjahr vierteljährlich erfolgen und sodann jährlich (1).

Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beginnen, werden laut Fachinformation von Orkambi[®] ophthalmologische Untersuchungen vor Therapiebeginn sowie zur Kontrolle im Behandlungsverlauf empfohlen (1).

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST) (EBM 32069)	0,25€
Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT) (EBM 32070)	0,25€
Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM 06211)	13,37€

Quelle: (10)

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

Die Bestimmung der AST erfolgt nach EBM-Ziffer 32069 und wird mit je $0,25 \in \text{vergütet}$, die Bestimmung der ALT nach EBM-Ziffer 32070 und wird ebenfalls mit je $0,25 \in \text{vergütet}$ (10). Die Bestimmung von AST und ALT soll vor Therapiebeginn, danach im ersten Jahr alle drei Monate und sodann jährlich erfolgen. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von je $0,25 \in \text{vor Beginn der Therapie sowie von je } 1,00 \in \text{im ersten Behandlungsjahr und von je } 0,25 \in \text{in den Folgejahren.}$

Die ophthalmologische Untersuchung erfolgt nach EBM-Ziffer 06211 und wird mit 13,37 € vergütet (10). Die Untersuchung soll bei Kindern und Jugendlichen vor Therapiebeginn und sodann zur Verlaufskontrolle erfolgen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Untersuchung pro Jahr zur Verlaufskontrolle ausreichend ist. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von 26,74 € im ersten und 13,37 € ab dem zweiten Behandlungsjahr.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Lumacaftor/ Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der	Bestimmung der Aspartat- Aminotransferase (AST)	1-5 x 0,25€ = 0,25€ - 1,25€	90,25€ - 451,25€ (361 Patienten x 0,25€ bis 1,25€)
	F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Bestimmung der Alanin- Aminotransferase (ALT)	1-5 x 0,25€ = 0,25€ - 1,25€	90,25€ - 451,25€ (361 Patienten x 0,25€ - 1,25€)
		Augenärztliche Grundpauschale	1-2 x 13,37€ = 13,37€ - 26,74€	4.711,05€ - 9.653,14€ (361 Patienten x 13,05€ - 26,74€)
Best Supportive Care	Patienten mit CF	Patientenindividuell	Patientenindivi- duell	Patientenindivi- duell

Sowohl für die Bestimmung der Alanin-Aminotransferase als auch der Aspartat-Aminotransferase fallen pro Patient Kosten in Höhe von 1,25 € im ersten Jahr und 0,25 € in den Folgejahren an (10). Somit ergeben sich Kosten für jede der beiden Bestimmungen für die gesamte Population zwischen 6 und 11 Jahren (361 Patienten) in Höhe von 90,25 € im ersten Jahr und 451,25 € in den Folgejahren.

Der ophthalmologischen Untersuchung wird die Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte zwischen 6 und 59 Jahren zugrunde gelegt. Diese fällt bei Kindern und Jugendlichen im ersten Jahr zwei Mal an und in den Folgejahren einmal (10). Daraus ergeben

sich Kosten pro Patient in Höhe von 26,74 € im ersten Jahr und 13,37 € in den Folgejahren. Für die gesamte Population der 6- bis 11-jährigen (361 Patienten) ergeben sich somit Kosten in Höhe von 4.711,05 € im ersten Jahr und 9.653,14 € in den Folgejahren.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5) 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 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Lumacaftor/ Ivacaftor (Orkambi [®])	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	159.574,79€ - 159.590,16€	57.606.499,19€ - 57.612.047,76€
Best Supportive Care	Patienten mit CF	21.782€ - 31.667€*	7.863.302,00€- 11.431.787,00€

^{*}Für die Jahrestherapiekosten zu BSC wird aufgrund der hohen Varianz in den Kosten abweichend von der Tabelle 3-15 und Tabelle 3-21 auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen (siehe unten).

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

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

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

Rechenschritt	Ergebnis in Euro
Lumacaftor/Ivacaftor	
Kosten für eine Packung mit 112 Tabletten nach Abzug gesetzlich	12.240,29
vorgeschriebener Rabatte	
Jahrestherapiekosten für 1 Patient (12.240,29 € / 112 Tabletten in	159.560,92
einer Packung x 4 Tabletten täglich x 365 Tage)	
Jahrestherapiekosten für 361 Patienten (159.560,92 € x 361)	57.601.492,12
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Jahrestherapiekosten bei 1 Patient, minimal: (0,25 € + 0,25 € +	13,87
13,37 €)	
Jahrestherapiekosten bei 1 Patient, maximal: (1,25 € + 1,25 € +	29,24
26,74 €)	
Spanne bei 1 Patient	13,87 bis 29,24
Jahrestherapiekosten bei 361 Patienten, minimal: 361 x (0,25 € +	5.007,07
0,25 € + 13,37 €)	
Jahrestherapiekosten bei 361 Patienten, maximal: 361 x (1,25 € +	10.555,64
1,25 € + 26,74 €)	
Spanne bei 361 Patienten	5.007,07 bis
	10.555,64
Summe	
Gesamte Jahrestherapiekosten bei 1 Patient inkl. zusätzlich	159.574,79 bis
notwendiger GKV-Leistungen	159.590,16
Gesamte Jahrestherapiekosten bei 361 Patienten inkl. zusätzlich	57.606.499,19 bis
notwendiger GKV-Leistungen	57.612.047,76

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

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}
Aztreonam (Cayston®, Gilead)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa	24.254,09€ (7 Packungen x 3.464,87€)	8.755.726,49€ (24.254,09€ x 361 Patienten)
Tobramycin (Bramitob®, Chiesi)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa	16.548,84€ (7 Packungen x 2.364,12€)	5.974.131,24€ (16.548,84€ x 361 Patienten)
Colistin (Colifin®, Pari)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa	17.087,80€ (20 Packungen x 854,39€)	6.168.695,8€ (17.087,80€ x 361 Patienten)
Dornase alfa (Pulmozyme®, Roche)	CF-Patienten im Alter von ≥5 Jahren mit einer FVC>40% des Normalwertes	13.742,95€ (13 Packungen x 1.057,15€)	4.961.204,95€ (13.742,95€ x 361 Patienten)
Hypertone Natriumchlorid- Lösung (MucoClear® 6%, Pari)	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	649,74 - 1.249,50€ (13 bzw. 25 Packungen x 49,98€)	234.556,14€ - 451.069,5€ (649,74€ bzw. 1249,50€ x 361 Patienten)
Pankreatin (Pangrol®Berlin-Chemie)	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.	1.374,45€ (11 Packungen x 124,95€)	496.176,45€ (1.374,45 € x 361 Patienten)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Die Spannen ergeben sich aus den verschiedenen verfügbaren Packungsgrößen für die jeweilige *Best Supportive Care* aus Tabelle 3-15.

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

In einer Studie von Eidt-Koch et al. (2010) wurden für sieben ambulante Praxen in Deutschland im Jahr 2006 Jahresgesamtkosten der medikamentösen Behandlung der CF in Höhe von 23.815 € ermittelt (11). Einer Studie von Baltin et al. (2010) zufolge ergeben sich jährliche Gesamtkosten der medikamentösen CF-Behandlung inklusive der Therapie mit Antibiotika von 21.782 €, erhoben anhand von 124 CF-Patienten am Universitätsklinikum Frankfurt aus dem Jahr 2007 (12). Die höchsten Jahrestherapiekosten in Höhe von durchschnittlich 31.667 € wurden von Heimeshoff et al. (2012) für 158 Patienten aus dem Jahr 2004 an der Charité in Berlin identifiziert (13). Die starken Abweichungen der Kosten zwischen den genannten Studien sind damit zu erklären, dass sehr unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen und deren Behandlungskosten auch für verschiedene Zeitfenster erfasst wurden. Zudem bestehen keine einheitlichen Behandlungsdauern, sondern diese lassen sich lediglich als Mittelwert anhand des Jahresdurchschnittsverbrauchs darstellen. Daher sollten die Jahrestherapiekosten für BSC nur als Spannweiten ermittelt und dargestellt werden.

Neben den Kosten für Medikamente entstehen bei CF Patienten auch höhere Ausgaben für Krankenhausaufenthalte (häufigere und längere Krankenhausaufenthalte). Laut einer retrospektiven Kohorten-Studie von Versicherten mit CF in den USA haben Kinder zwischen 6 und 11 Jahren signifikant größere Gesundheitsausgaben als gesunde Kinder in dem Alter. Konkret wurde gezeigt, dass Kinder mit CF eine 40-fach höhere jährliche Hospitalisierungsrate aufweisen und längere Krankenhausaufenthalte haben. Darüber hinaus wurde für Kinder mit CF eine signifikant höhere jährliche Rate an ambulanten Arztbesuchen ausgewiesen (14, 15).

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 zwischen 6 und 11 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass sukzessive alle in Frage kommenden Patienten behandelt werden könnten.

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

Therapieabbrüche traten in der zugrunde gelegten Phase-3-Zulassungsstudie VX14-809-109 bei 2,9% der Patienten in dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm auf (16).

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.

In den ersten Jahren nach der Indikationserweiterung kann nicht realistisch davon ausgegangen werden, dass alle für eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in Frage kommenden Patienten auch tatsächlich damit behandelt werden. Durch einige zu erwartende Therapieabbrüche und wegen einer generell nicht zu erwartenden 100%-igen Compliance-Rate, wird der Versorgungsanteil zudem reduziert werden. Wegen der weiteren Einflüsse des individuellen Zeitpunkts einer Therapieinitiierung und der insgesamt aus diesen Faktoren resultierenden Variabilität der tatsächlichen Arzneimittelkosten wird hier auf die Angabe eines konkreten Betrags für die Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Sämtliche in Abschnitt 3.3 getroffenen Aussagen zu Lumacaftor/Ivacaftor wurden der Fachinformation zu Orkambi[®] entnommen.

Die Rote Liste, die Lauer-Taxe sowie die Fachinformationen der jeweiligen Präparate (2-7) wurden herangezogen, um folgende Informationen über die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor sowie den Vertretern der BSC zu ermitteln:

- Behandlungsmodi
- Apothekenabgabepreise sowie Rabatte.

Die amtliche Fassung des ATC-Index mit den entsprechenden *Defined Daily Doses* (DDD) wurde vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) erstellt und vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben (9). 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 im November 2017 ergaben. Das Resultat dieser Suche waren insgesamt 27 Treffer, aus denen diejenigen ausgeschlossen wurden, die sich nicht mit der Erfassung von Medikamentenkosten in Deutschland befassten 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 (10).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- 1. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2017.
- 2. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation: Cayston. Stand: Mai 2016.

- 3. Chiesi GmbH. Fachinformation: Bramitob (300 mg/4 ml Lösung für einen Vernebler). Stand: Oktober 2014.
- 4. Pari Pharma GmbH. Fachinformation: ColiFin® 1 Mio. I.E., Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. Stand: Juni 2017.
- 5. Roche Pharma AG. Fachinformation: Pulmozyme (2.500 E./2,5 ml). Stand: April 2017.
- 6. Pari Pharma GmbH. Gebrauchsanweisung MucoClear 6%. Stand: Oktober 2016.
- 7. Berlin-Chemie AG. Fachinformation: Pangrol 40 000. Stand: Dezember 2014.
- 8. 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 Regorafenib. 2014.
- 9. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. 2017.
- 10. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2017.
- 11. Eidt-Koch, D, Wagner, TO, Mittendorf, T, Graf von der Schulenburg, JM. Outpatient medication costs of patients with cystic fibrosis in Germany. Appl Health Econ Health Policy. 2010;8(2):111-8.
- 12. Baltin, CT, Smaczny, C, Wagner, TO. Medikamentöse Behandlung von Mukoviszidose Kostenstruktur und Einsparpotenzial der ambulanten Behandlung. Med Klin. 2010;105(12):887-900.
- 13. Heimeshoff, M, Hollmeyer, H, Schreyogg, J, Tiemann, O, Staab, D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. Pharmacoeconomics. 2012;30(9):763-77.
- 14. Rubin, J, Bonafede, M, Sikirica, S, Limone, B, Adolph, N, Konstan, M. Burden of illness in school-aged patients with cyclic fibrosis (CF) in the United States (abstract). Presented at British Thoracic Society Winter Meeting. 2016.
- 15. Rubin, J, Bonafede, M, Sikirica, S, Limone, B, Adolph, N, Konstan, M. Burden of illness in school-aged patients with cystic fibrosis in the United States (poster). Presented at British Thoracic Society Winter Meeting. 2016.
- 16. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Complete Study Report (CSR) of study VX14-809-109. 2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Anwendungsgebiete

Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die Standarddosierungsempfehlungen sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle: Dosierungsempfehlungen für Orkambi bei Patienten ab 6 Jahren			
Alter	Orkambi-Dosis	Gesamttagesdosis	
6 bis 11 Jahre	Zwei Tabletten Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 400 mg/ Ivacaftor 500 mg	
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 800 mg/ Ivacaftor 500 mg	

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

Vergessene Dosis

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

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren

Wenn bei Patienten, die aktuell Orkambi einnehmen, eine Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren begonnen wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings muss bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung einer Orkambi-Behandlung in der ersten Behandlungswoche eine Dosisreduktion auf eine Tablette täglich (Gesamttagesdosis von Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren; Gesamttagesdosis von Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten ab 12 Jahren) vorgenommen werden, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Wenn die Behandlung mit Orkambi länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, muss die Orkambi-Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf eine Tablette täglich reduziert werden. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis empfohlen.

Zur Anwendung von Orkambi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Orkambi nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung mit Vorsicht in einer reduzierten Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe nachfolgende Tabelle.

Tabelle: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion			
Einschränkung der Leberfunktion	Dosisanpassung	Gesamttagesdosis	
Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren 400 mg Lumacaftor + 500 mg Ivacaftor Für Patienten ab 12 Jahren 800 mg Lumacaftor + 500 mg Ivacaftor	
Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	2 Tabletten am Morgen + 1 Tablette am Abend (12 Stunden später)	Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren 300 mg Lumacaftor + 375 mg Ivacaftor Für Patienten ab 12 Jahren 600 mg Lumacaftor + 375 mg Ivacaftor	
Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)	1 Tablette alle 12 Stunden (oder eine niedrigere Dosis)	Tymemical (oder eme medingere 2 esis)	

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Orkambi mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Patienten ab 65 Jahren wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken. Die Patienten sollen die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder auflösen. Die Patienten können mit der Einnahme von Orkambi an jedem beliebigen Wochentag beginnen.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

Respiratorische Ereignisse

Respiratorische Ereignisse (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) traten bei der Einleitung der Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie häufiger auf. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einem FEV1 (percent predicted FEV1, ppFEV1) < 40 Prozent des Sollwerts ist begrenzt und eine zusätzliche Überwachung dieser Patienten wird bei der Einleitung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei einigen Patienten wurde nach Einleitung einer Lumcaftor/Ivacaftor-Therapie auch eine vorübergehende Abnahme des FEV1 beobachtet. Zur Aufnahme der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit einer aktuellen pulmonalen Exazerbation liegen keine Erfahrungen vor, und

es wird davon abgeraten, eine Behandlung bei Patienten mit Lungenexazerbationen einzuleiten.

Wirkung auf den Blutdruck

Bei einigen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten wurde ein erhöhter Blutdruck beobachtet. Daher sollten bei allen Patienten während der Behandlung regelmäßige Blutdruckkontrollen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung

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

Hepatobiliäre Ereignisse

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

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

Im Falle deutlich erhöhter ALT- oder AST-Werte mit oder ohne erhöhtem Bilirubin (ALT oder AST > 5 x die Obergrenze des Normalbereichs [ULN] bzw. ALT oder AST > 3 x ULN bei Bilirubin > 2 x ULN) ist die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abzusetzen und engmaschige Labortests durchzuführen, bis die Abweichungen zurückgehen. Nach erfolgter Normalisierung der erhöhten Transaminasenwerte sind Nutzen und Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung abzuwägen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Substrate

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von empfindlichen CYP3A-Substraten oder CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hormonale Kontrazeptiva einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler und implantierbarer Formulierungen sind bei Gabe zusammen mit Orkambi nicht als verlässlich wirksame Verhütungsmethode anzusehen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Starke CYP3A-Induktoren

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Daher wird die Gabe zusammen mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Lumacaftor/Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3 der Fachinformation)

Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Monotherapie mit Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden oder eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.

Patienten nach Organtransplantation

Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten nach einer Organtransplantation untersucht. Daher wird die Anwendung bei Transplantationspatienten nicht empfohlen. Zu Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Wechselwirkungsprofil von Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden gilt als das gleiche wie das von Lumacaftor 400 mg/Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden, wobei die jeweilige Exposition gegenüber den genannten Dosen zugrunde gelegt wird.

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

Potentielle Beeinflussung von Lumacaftor/Ivacaftor durch andere Arzneimittel

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, wurde die Lumacaftor-Exposition nicht beeinflusst, hingegen erhöhte sich

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

Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn mit der Gabe von CYP3A-Inhibitoren begonnen wird. Wird hingegen mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, ist die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

CYP3A-Induktoren

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

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

Potentielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Lumacaftor/Ivacaftor

CYP3A-Substrate

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

P-gp-Substrate

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

CYP2B6- und CYP2C-Substrate

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

CYP2C9-Substraten verändern (d. h. entweder erhöhen oder verringern), die Exposition gegenüber CYP2C19-Substraten verringern und die Exposition gegenüber CYP2B6-Substraten erheblich verringern.

Potential von Lumacaftor/Ivacaftor zur Interaktion mit Transportern

In-vitro-Versuche zeigen, dass Lumacaftor ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Proteins BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) ist. Die gleichzeitige Anwendung von Orkambi mit Arzneimitteln, die das Protein BCRP hemmen, kann die Konzentration von Lumacaftor im Plasma erhöhen. Lumacaftor hemmt die Transporter für organische Anionen (OAT) 1 und 3. Lumacaftor und Ivacaftor sind beide Inhibitoren des BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Orkambi mit Arzneimitteln, die Substrate des OAT1/3- und des BCRP-Transports sind, kann zu einer höheren Plasmakonzentration dieser Arzneimittel führen. Lumacaftor und Ivacaftor sind keine Inhibitoren von OATP1B1, OATP1B3 oder der Transporter für organische Kationen (OCT) 1 und 2. Ivacaftor ist kein Inhibitor von OAT1 und OAT3.

Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Lumacaftor und Ivacaftor ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, während bei Ivacaftor Wirkungen nur bei mutterseitig toxischen Dosen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden, sofern der klinische Zustand der Mutter keine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erfordert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lumacaftor und/oder Ivacaftor und deren Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Lumacaftor und Ivacaftor in die Milch laktierender weiblicher

Ratten übergehen. Daher können Risiken für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu beenden ist oder ob auf die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor verzichtet werden soll / die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Lumacaftor hatte keine Auswirkungen auf Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Bei Gabe von $\leq 100 \text{ mg/kg/Tag}$ wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ivacaftor, einer der Wirkstoffe von Orkambi, hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ivacaftor kann Schwindel verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

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

Es bestehen keine Abweichungen zu den zuvor genannten Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

• Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

• 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 Langzeit-Beobachtungsstudie mit	Studienabschluss-bericht
Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose nach einem	Dezember 2021
genehmigten Prüfplan durchführen, die auch mikrobiologische und	
klinische Endpunkte (z. B. Exazerbationen) einschließt. Der Antragsteller	
soll von Dezember 2017 bis 2020 jährliche Analysen einreichen und den	
Studienabschlussbericht (CSR) bis Dezember 2021.	

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Respiratorische Ereignisse	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Respiratorische Ereignisse (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) traten bei der Einleitung der Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie häufiger auf. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einem FEV1 (percent predicted FEV1, ppFEV1) < 40 Prozent des Sollwerts ist begrenzt und eine zusätzliche Überwachung dieser Patienten wird bei der Einleitung der Behandlung empfohlen. Bei einigen Patienten wurde nach Einleitung einer Lumcaftor/Ivacaftor-Therapie auch eine vorübergehende Abnahme des FEV1 beobachtet. Zur Aufnahme der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit einer aktuellen pulmonalen Exazerbation liegen keine Erfahrungen vor, und es wird davon abgeraten, eine Behandlung bei Patienten mit Lungenexazerbationen einzuleiten. Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten Phase-3-Studien betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Reaktionen (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 26,3% im Vergleich zu 17,0% bei Patienten, die ein Placebo erhielten. Die Inzidenz dieser Ereignisse war häufiger bei Patienten mit einem niedrigeren FEV1 vor Behandlungsbeginn. Bei den Patienten mit einem ppFEV1 < 70 lag sie bei 29,6%, bei den Patienten mit einem ppFEV1 < 40 bei 37,7%, im Vergleich zu 21,0% bzw. 21,4% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Etwa drei Viertel der Ereignisse setzten in der ersten Behandlungswoche ein, und	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Die meisten Ereignisse waren leicht bis mäßig ausgeprägt, nicht schwerwiegend und führten nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung.	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung	
	Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation	
	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	
	Bei einigen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten wurde ein erhöhter Blutdruck beobachtet. Daher sollten bei allen Patienten während der Behandlung regelmäßige Blutdruckkontrollen durchgeführt werden.	
	Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)	
	Während der beiden Phase-3-Studien wurde über mit einem erhöhten Blutdruck zusammenhängende Nebenwirkungen (wie z. B. Hypertonie, erhöhter Blutdruck) bei 0,9% (7/738) der mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten berichtet, und bei keinem der Patienten, die Placebo erhielten.	
Erhöhter Blutdruck	Bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten (mittlere Ausgangswerte 114 mmHg systolisch und 69 mmHg diastolisch) betrug der maximale Anstieg des mittleren systolischen Blutdrucks 3,1 mmHg und der des diastolischen Blutdrucks 1,8 mmHg gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten. Bei den Patienten, die Placebo erhielten (mittlere Ausgangswerte 114 mmHg systolisch und 69 mmHg diastolisch) lag der maximale Anstieg des mittleren systolischen Blutdrucks bei 0,9 mmHg und der des diastolischen Blutdrucks bei 0,9 mmHg gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten.	
	Der Anteil von Patienten mit einem systolischen Blutdruckwert > 140 mmHg oder einem diastolischen Blutdruckwert > 90 mmHg bei mindestens zwei Messungen betrug 3,4% bzw. 1,5% bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten, verglichen mit 1,6% bzw. 0,5% bei den Patienten, die Placebo erhielten.	Nicht zutreffend
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung	
	Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) 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 empfohlen. Zur Anwendung von Orkambi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Orkambi nach einer Risiko-Nutzen- Abwägung der Behandlung mit Vorsicht in einer reduzierten Dosis anzuwenden. In der Fachinformation werden Details zur empfohlenen Dosisreduktion im Abschnitt 4.2 angegeben (siehe auch zuvor in Abschnitt 3.4.1).	
Hepatobiliäre Ereignisse	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung Anomalien der Leberfunktion, einschließlich fortgeschrittener Lebererkrankung, können bei CF-Patienten vorliegen. Bei einigen CF-Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über eine Verschlechterung der Leberfunktion berichtet. Lumacaftor/Ivacaftor sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, und nur dann, wenn der Nutzen voraussichtlich die Risiken überwiegt. Wird Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten angewendet, sind diese nach Behandlungsbeginn engmaschig zu überwachen und die Dosis zu reduzieren.	Nicht zutreffend
	Hepatobiliäre Ereignisse Bei CF-Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über Transaminasenanstiege berichtet. In einigen Fällen ging dieser Anstieg mit einem Anstieg des Gesamtserumbilirubinspiegels einher.	
	Da ein Zusammenhang mit Leberschäden nicht ausgeschlossen werden kann, werden Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) vor Beginn der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von erhöhten ALT-, AST- oder Bilirubinwerten ist eine engmaschigere Überwachung in Erwägung zu ziehen.	
	Im Falle deutlich erhöhter ALT- oder AST-Werte mit oder	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	ohne erhöhtem Bilirubin (ALT oder AST > 5 x die Obergrenze des Normalbereichs [ULN] bzw. ALT oder AST > 3 x ULN bei Bilirubin > 2 x ULN) ist die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abzusetzen und engmaschige Labortests durchzuführen, bis die Abweichungen zurückgehen. Nach erfolgter Normalisierung der erhöhten Transaminasenwerte sind Nutzen und Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung abzuwägen.	
	Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)	
	Hepatobiliäre Ereignisse Während der beiden Phase-3-Studien betrug die Inzidenz maximaler Transaminasespiegel (ALT oder AST) > 8, > 5 bzw. > 3 x ULN bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 0,8%, 2,0% bzw. 5,2% und bei placebobehandelten Patienten 0,5%, 1,9% bzw. 5,1%. Die Inzidenz Transaminase-bezogener Nebenwirkungen betrug 5,1% bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten und 4,6% bei Patienten, die ein Placebo erhielten. Sieben Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, hatten schwerwiegende Leber-assoziierte unerwünschte Ereignisse mit einem Transaminasenanstieg, davon drei mit einem gleichzeitigen Anstieg des Gesamtbilirubinspiegels. Nach Absetzen von Lumacaftor/Ivacaftor kehrten bei allen Patienten die Leberwerte zu den Ausgangswerten zurück oder verbesserten sich erheblich.	
	Unter den sieben Patienten mit bereits bestehender Zirrhose und/oder portaler Hypertension, die in den placebokontrollierten Phase-3-Studien Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, war bei einem Patienten eine Verschlechterung der Leberfunktion mit erhöhten ALT-, AST- und Bilirubinwerten sowie hepatischer Enzephalopathie zu beobachten. Das Ereignis trat innerhalb von 5 Tagen nach Beginn der Behandlung auf und bildete sich nach Absetzen von Lumacaftor/Ivacaftor wieder zurück.	
	Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Dekompensation der Leberfunktion, einschließlich Leberversagen mit tödlichem Ausgang, bei CF-Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose und portaler Hypertonie berichtet, die mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden.	
	Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) Nach Mehrfachgabe von Lumacaftor/Ivacaftor über 10 Tage wiesen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) im Vergleich zu anhand demographischer Parameter zugeordneten gesunden Probanden höhere Expositionen auf (AUC _{0-12h} um ungefähr 50% und C _{max} um ungefähr 30%). Daher ist die Orkambi-Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) auf zwei Tabletten morgens und eine Tablette abends zu reduzieren. Die	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Auswirkung einer leicht eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A, Score 5 bis 6) auf die Pharmakokinetik von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor wurde zwar nicht untersucht, doch ist davon auszugehen, dass der Anstieg der Exposition weniger als 50% beträgt. Daher ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.	
	Es wurden keine Studien bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) durchgeführt, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung mit Vorsicht in einer maximalen Dosis von einer Tablette morgens und einer Tablette abends oder weniger anzuwenden.	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation	
Begleitbehandlung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit starken CYP3A- Inhibitoren oder – Induktoren	Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren Wenn bei Patienten, die aktuell Orkambi einnehmen, eine Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren begonnen wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings muss bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung einer Orkambi-Behandlung in der ersten Behandlungswoche eine Dosisreduktion auf eine Tablette täglich (Gesamttagesdosis von Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren; Gesamttagesdosis von Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten ab 12 Jahren) vorgenommen werden, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen. Wenn die Behandlung mit Orkambi länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während	nicht zutreffend
	der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, muss die Orkambi-Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf eine Tablette täglich reduziert werden. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen. Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Starke CYP3A-Induktoren Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Daher wird die Gabe zusammen mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]) nicht empfohlen.	
	Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)	
	CYP3A-Inhibitoren Bei gleichzeitiger Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, wurde die Lumacaftor-Exposition nicht beeinflusst, hingegen erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 4,3-Fache. Aufgrund des Induktionseffekts von Lumacaftor auf CYP3A im Gleichgewichtszustand (Steady State) liegt die Nettoexposition gegenüber Ivacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit einem CYP3A-Inhibitor voraussichtlich nicht höher als bei Gabe ohne Lumacaftor in einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden, der zugelassenen Dosierung für die Ivacaftor-Monotherapie.	
	Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn mit der Gabe von CYP3A-Inhibitoren begonnen wird. Wird hingegen mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, ist die Dosis anzupassen.	
	Bei Anwendung zusammen mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Inhibitoren wird keine Dosisanpassung empfohlen.	
	CYP3A-Induktoren Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, hatte einen minimalen Einfluss auf die Lumacaftor-Exposition, verringerte jedoch die Ivacaftor-Exposition (AUC) um 57%. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen.	
	Bei Anwendung zusammen mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird keine Dosisanpassung empfohlen.	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
Begleitbehandlung von Lumacaftor/Ivacaftor	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und	Nicht zutreffend
zusammen mit sensitiven CYP3A- Substraten und	Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) CYP3A-Substrate Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Die	TVICIT ZUITEITU

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
CYP3A-Substraten mit geringer therapeutischer Breite	gleichzeitige Anwendung von empfindlichen CYP3A-Substraten oder CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite wird nicht empfohlen.	
	Hormonale Kontrazeptiva einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler und implantierbarer Formulierungen sind bei Gabe zusammen mit Orkambi nicht als verlässlich wirksame Verhütungsmethode anzusehen.	
	Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) CYP3A-Substrate Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Bei Gabe als Monotherapie ist Ivacaftor ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Der Nettoeffekt der Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung besteht voraussichtlich in einer starken CYP3A-Induktion. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit CYP3A-Substraten die Exposition gegenüber diesen Substraten verringern.	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
Katarakt	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Monotherapie mit Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden oder eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.	Nicht zutreffend
	Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) Kataraktbefunde wurden bei juvenilen Ratten beobachtet, die mit Ivacaftor-Dosen behandelt wurden, die dem 0,32-fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten bei gleichzeitiger Anwendung mit Lumacaftor als Orkambi, entsprachen. Katarakte wurden bei Feten von Ratten, die während der Organogenesephase der fetalen Entwicklung mit Ivacaftor behandelt worden waren, bei Ratten-Jungtieren, die durch Milchaufnahme vor der Entwöhnung einer gewissen Exposition unterlagen, oder in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Ivacaftor	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung	
	Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation	
	Hinweis:	
	Die vorgeschlagenen Maßnahmen beruhen auf theoretischen Risiken, die auf präklinischen Daten beruhen. Die Effekte wurden bei Menschen nicht bestätigt.	
	Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)	
Kardiale Arrhythmien	Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-à-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC ₁₅ von 5,5 μM, im Vergleich zur C _{max} (1,5 μM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis für Lumacaftor/Ivacaftor. Jedoch wurde in einer telemetrischen Studie an Hunden mit Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg oder bei EKG-Messungen an Hunden in Studien mit Mehrfachgabe mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag (C _{max} nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 μM) keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet. Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg. In einer gründlichen klinischen QT-Studie, in der entweder 600 mg Lumacaftor einmal täglich / 250 mg Ivacaftor q12h oder 1000 mg Lumacaftor einmal täglich / 450 mg Ivacaftor q12h bewertet wurde, wurden keine wesentlichen Veränderungen des QTc-Intervalls oder des Blutdrucks beobachtet, was eine fehlende Übertragbarkeit dieser nichtklinischen Ergebnisse auf die klinische Anwendung aufzeigt.	Nicht zutreffend
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung	
	Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
0.001.1	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation	
Off-label- Anwendung bei	Absolute 4.1 (Anwondungsschiete)	
Kindern unter 6 Jahren und bei Patienten ohne homozygote F508del- Mutation im CFTR-	Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	Nicht zutreffend
Gen	Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)	
	Orkambi sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Behandlung der CF verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen der <i>F508del</i> -Mutation auf beiden Allelen des <i>CFTR</i> -Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen.	
	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	
	CF-Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind Lumacaftor/Ivacaftor ist nicht wirksam bei CF-Patienten mit der F508del-Mutation auf einem Allel plus einem zweiten Allel mit einer Mutation, die voraussichtlich zu einer fehlenden CFTR-Produktion führt, oder die in vitro auf Ivacaftor nicht anspricht.	
	CF-Patienten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten untersucht, die eine Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen auf einem Allel, mit oder ohne die F508del-Mutation auf dem anderen Allel haben. Da die Ivacaftor-Exposition bei Gabe in Kombination mit Lumacaftor sehr deutlich reduziert ist, sollte Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten nicht angewendet werden.	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation	
Anwendung bei schwangeren und	Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit): Schwangerschaft Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Lumacaftor und Ivacaftor ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, während bei Ivacaftor Wirkungen nur bei mutterseitig toxischen Dosen beobachtet wurden. Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden, sofern der klinische Zustand der Mutter keine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erfordert.	
schwangeren und stillenden Frauen	Stillzeit Es ist nicht bekannt, ob Lumacaftor und/oder Ivacaftor und deren Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Lumacaftor und Ivacaftor in die Milch laktierender weiblicher Ratten übergehen. Daher können Risiken für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu beenden ist oder ob auf die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor verzichtet werden soll / die	
	Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.	
	Fertilität Lumacaftor hatte keine Auswirkungen auf Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Bei Gabe von ≤ 100 mg/kg/Tag wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.	
	Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit): Trächtigkeit und Fertilität Bei oraler Gabe an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenesephase der fetalen Entwicklung in Dosen, die etwa dem 10-Fachen (Exposition gegenüber Ivacaftor und Metaboliten) bzw. 46-Fachen der Ivacaftor-Exposition am Menschen bei therapeutischen Lumacaftor/Ivacaftor-Dosen entsprachen, war Ivacaftor nicht teratogen. In maternaltoxischen Dosen bewirkte Ivacaftor bei Ratten Abnahmen des fetalen Körpergewichts sowie eine Zunahme der Häufigkeit an Variationen bei zervikalen Rippen, hypoplastischen Rippen und welligen Rippen sowie Unregelmäßigkeiten des Sternums, einschließlich Fusionen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.	
	Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag wenn die Muttertiere vor und während der Frühträchtigkeit damit behandelt wurden. (Diese Dosierung führte zu Expositionen, die ungefähr dem 11- bzw. 7-Fachen der Exposition unter der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis der Ivacaftor-Komponente von Orkambi entsprachen, basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten, extrapoliert aus Tag 90-Expositionen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag in der 6-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe sowie Expositionen am Trächtigkeitstag 17 in der Pilotstudie zur embryofetalen Entwicklung bei dieser Spezies). Bei einer Dosierung von ≤ 100 mg/kg/Tag	
	wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet. (Diese Dosierung führte zu ungefähr dem	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	8- bzw. 5-Fachen der Exposition unter der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis der Ivacaftor-Komponente von Orkambi basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten, extrapoliert aus Expositionen bei Tag 90 bei einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag in der 6-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe sowie Expositionen am Trächtigkeitstag 17 in der Studie zur embryonalen Entwicklung bei dieser Spezies).	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung	
	Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation	
	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	
Patienten mit einem	Respiratorische Ereignisse (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) traten bei der Einleitung der Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie häufiger auf. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einem FEV ₁ (percent predicted FEV ₁ , ppFEV ₁) < 40 Prozent des Sollwerts ist begrenzt und eine zusätzliche Überwachung dieser Patienten wird bei der Einleitung der Behandlung empfohlen. Bei einigen Patienten wurde nach Einleitung einer Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie auch eine vorübergehende Abnahme des FEV ₁ beobachtet. Zur Aufnahme der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit einer aktuellen pulmonalen Exazerbation liegen keine Erfahrungen vor, und es wird davon abgeraten, eine Behandlung bei Patienten mit Lungenexazerbation zu beginnen.	
FEV ₁ <40 Prozent des Sollwerts	Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)	Nicht zutreffend
	Während der 24-wöchigen offenen klinischen Studie der Phase 3bei 58 Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (mittleres Baseline-FEV ₁ % war 91,4%) war die Inzidenz respiratorischer Nebenwirkungen 6,9% (4/58).	
	Während der 24-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studie der Phase 3 bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (mittleres Baseline-FEV ₁ % war 89,8%) war die Inzidenz respiratorischer Nebenwirkungen 18,4% bei Patienten unter Lumacaftor/Ivacaftor und 12,9% bei den Patienten unter Placebo. Bei spirometrischen Serienuntersuchungen nach Einnahme der Dosis während der Einleitung der Behandlung wurde eine Abnahme des ppFEV1 beobachtet. Die absolute	
	Veränderung des Wertes vor Gabe der Dosis im Vergleich zu 4-6 Stunden nach Gabe der Dosis betrug bei den Patienten unter Lumacaftor/Ivacaftor -7,7 an Tag 1 und -1,3 an Tag 15. Bis Woche 16 hatte sich die Abnahme des ppFEV1 nach Anwendung der Dosis wieder normalisiert.	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften)	
	Die Phase-3-Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor umfassten 81 Patienten mit pp $FEV_1 < 40$ zu Baseline. Der Behandlungsunterschied in dieser Untergruppe war mit dem bei Patienten mit pp $FEV_1 \ge 40$ beobachteten vergleichbar.	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung	
	Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation	
Langzeit-Sicherheit	Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Sicherheitsdaten von Patienten, die in der Rollover- Langzeitstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 3) weitere 24 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, waren ähnlich denen der 24-wöchigen placebokontrollierten Studien. Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften): Es wird ausgeführt, dass die Daten zur Sicherheit auf 48 Wochen begrenzt sind. Langzeitdaten zur Sicherheit sind	Nicht zutreffend
	nicht verfügbar. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation Hinweis:	
	Die vorgeschlagenen Maßnahmen beruhen auf theoretischen Risiken, die auf präklinischen Daten beruhen. Die Effekte wurden bei Menschen nicht bestätigt.	
	Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)	
Sicherheit bei	Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-à-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC ₁₅ von 5,5 μM, im Vergleich zur C _{max} (1,5 μM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis für Lumacaftor/Ivacaftor. Jedoch wurde in einer telemetrischen Studie an Hunden mit Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg oder bei EKG-Messungen an Hunden in Studien mit Mehrfachgabe mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag (C _{max} nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 μM) keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet. Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen,	
Patienten mit Herzerkrankungen	jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg. In einer gründlichen klinischen QT-Studie, in der entweder 600 mg Lumacaftor einmal täglich / 250 mg Ivacaftor q12h oder 1000 mg Lumacaftor einmal täglich /	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	450 mg Ivacaftor q12h bewertet wurde, wurden keine wesentlichen Veränderungen des QTc-Intervalls oder des Blutdrucks beobachtet, was eine fehlende Übertragbarkeit dieser nichtklinischen Ergebnisse auf die klinische Anwendung aufzeigt.	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation	
Klinische Relevanz einer Abnahme der Herzfrequenz	Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) Im Verlauf der 24-wöchigen placebokontrollierten Phase-3- Studien wurde eine maximale Abnahme der mittleren Herzfrequenz von 6 Schlägen pro Minute (bpm) gegenüber dem Ausgangswert an Tag 1 und Tag 15 etwa 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Nach Tag 15 wurde die Herzfrequenz in diesen Studien in der Zeit nach der Einnahme nicht mehr überwacht. Ab Woche 4 lag die Veränderung der mittleren Herzfrequenz vor Einnahme bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten um 1 bis 2 Schlägen/Minute unter dem Ausgangswert. Der prozentuale Anteil von Patienten mit Herzfrequenzwerten von < 50 Schläge/Minute unter der Behandlung betrug 11% bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten, verglichen mit 4,9% bei den Patienten, die Placebo erhielten. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges	Nicht zutreffend
	Medikament.	
Anwendung bei Patienten nach Organtransplantation	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten nach einer Organtransplantation untersucht. Daher wird die Anwendung bei Transplantationspatienten nicht empfohlen. Zu Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva siehe Abschnitt 4.5. Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit den Immunsuppressiva Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus (eingesetzt nach Organtransplantation) wird nicht empfohlen. Lumacaftor/Ivacaftor wird die Exposition gegenüber diesen Immunsuppressiva reduzieren, was die Wirksamkeit dieser Immunsuppressiva verringern kann. Die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	organtransplantierten Patienten wurde nicht untersucht.	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung	
	Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
	Synopsis des Wortlautes der Fachinformation	
	Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Ergebnisse von <i>In-vitro-</i> Studien zeigten, dass Lumacaftor das Potential sowohl zur Hemmung als auch zur Induktion	
Auswirkungen von Lumacaftor/Ivacaftor auf P-gp-Substrate	von P-gp besitzt. Darüber hinaus ergab eine klinische Studie mit Ivacaftor-Monotherapie, dass Ivacaftor ein schwacher P-gp-Inhibitor ist. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin) die Exposition gegenüber diesen Substraten verändern.	Nicht zutreffend
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges	
	Medikament. Synopsis des Wortlautes der Fachinformation	
Interaktionspotential zwischen Transportern und Lumacaftor und/oder Ivacaftor	Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) In-vitro-Versuche zeigen, dass Lumacaftor ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Proteins BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) ist. Die gleichzeitige Anwendung von Orkambi mit Arzneimitteln, die das Protein BCRP hemmen, kann die Konzentration von Lumacaftor im Plasma erhöhen. Lumacaftor hemmt die Transporter für organische Anionen (OAT) 1 und 3. Lumacaftor und Ivacaftor sind beide Inhibitoren des BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Orkambi mit Arzneimitteln, die Substrate des OAT1/3-und des BCRP-Transports sind, kann zu einer höheren Plasmakonzentration dieser Arzneimittel führen. Lumacaftor und Ivacaftor sind keine Inhibitoren von OATP1B1, OATP1B3 oder der Transporter für organische Kationen (OCT) 1 und 2. Ivacaftor ist kein Inhibitor von OAT1 und OAT3. Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)	Nicht zutreffend
	In vitro Studien haben gezeigt, dass Lumacaftor ein Substrat des Breast Cancer Resistance Proteins ist (BCRP).	
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung	
	Bei Orkambi handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	

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

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

Die in Tabelle 3-22 aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor basieren auf SmPC (deutsch) zu Orkambi[®] (1) und Abschnitt V.1 (Risk Minimisation Measures by Safety Concern) 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.

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 SmPC zu Orkambi (deutsch) (1),
- dem EU-Risk Management-Plan zu Orkambi (2) und
- dem CHMP Assessment Report der Zulassungserweiterung für Orkambi (EPAR) (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- 1. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2017.
- 2. Vertex Pharmaceuticals. EU Risk Management Plan Lumacaftor/Ivacaftor, Version 3.1. 2017.
- 3. European Medicines Agency. CHMP assessment report on an extension of marketing authorisation including an extension of indication (EPAR). 2017.