

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Modul 3 A

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 2 und 5 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
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	91
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	16
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF	23
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare symptomatische medikamentöse Therapien der CF	25
Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2017 (Berichtete Werte) und 2018 bis 2023 (Extrapolation).....	32
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	35
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-9: Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten (BST).....	49
Tabelle 3-10: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der CF (BST) (repräsentative Beispiele).....	49
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente	54
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-15: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente.....	56
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	58
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).....	59
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

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten GKV für repräsentativ bei CF eingesetzten
Medikamenten (BST)..... 63

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung 87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen.....	14
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein	17
Abbildung 3: Klinische Organmanifestationen von CF.....	19
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
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
BST	Bestmögliche symptomatische Therapie
CF	<i>Cystic Fibrosis</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DIOS	distales intestinales Obstruktionssyndrom
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FVC	<i>Forced Vital Capacity</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
I.E.	Internationale Einheit
IU	<i>International Unit</i>
Kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NaCl	Natriumchlorid
o	oral
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
WidO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
cAMP	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
ABC Transporter	<i>ATP Binding Cassette Transporter</i>

CBVAD	<i>Congenital Bilateral absence of the Vas Deferens</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FEV ₁	<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CFLD	<i>Cystic Fibrosis Liver Disease</i>
CFRO	<i>Cystic Fibrosis Related Diabetes</i>
DNase	Desoxyribonuklease
US CFFPR	<i>United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i>
UK CFR	<i>United Kingdom Cystic Fibrosis Registry</i>
IVA	<i>Ivacaftor</i>
RR	<i>Relative Risk</i>
PE _x	<i>Pulmonary Exacerbations</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
RMP	Risikomanagement-Plan
FVC	<i>Forced Vital Capacity</i>
P-gp	P-Glykoprotein

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 zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Behandlung von Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und einer homozygoten F508del-Mutation (hF508del) im CFTR-Gen ist eine „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BST).

BST war in der zweiphasigen, nicht-vergleichenden Zulassungsstudie VX14-809-115 die Basistherapie. Daher bestanden bezüglich der Basistherapie für die Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung identische Bedingungen (siehe Modul 4 dieses Nutzendossiers) wie in den randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien der bisherigen Indikationen für Lumacaftor/Ivacaftor (Patienten ab 12 Jahren, sowie Patienten von 6 bis 11 Jahren, die hF508del im CFTR-Gen sind). Diese Studien lagen dem Nachweis des Zusatznutzens in früheren Nutzenbewertungen von Lumacaftor/Ivacaftor durch den G-BA jeweils zugrunde (1, 2).

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 früheren 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 (hF508del) im CFTR-Gen sind, bereits am 29. November 2012 die BST als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Vorgangsnummer 2012-B-050) (3).

Der G-BA hat in einem erneuten Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-134) am 25. Februar 2015 für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die BST als von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt (4).

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.

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die hF508del im CFTR-Gen 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 BST weiterhin auch für Patienten zwischen 2 und 5 Jahren gültig ist. In der Zeit seit der letzten Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor (4) sind im Indikationsgebiet der CF speziell für Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die hF508del im CFTR-Gen sind, keine neuen Therapien zugelassen worden.

Der G-BA hat außerdem in der Nutzenbewertung zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die hF508del im CFTR-Gen sind, bestätigt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie BST weiterhin gilt und auch deren korrekte Umsetzung in der Zulassungsstudie anerkannt (2). Es gibt darüber hinaus hinsichtlich der Zusammensetzung der BST keinen strukturellen Unterschied zwischen den Patienten der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre und denen der Altersgruppe ab 6 Jahren.

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 (5). Außerdem wurden die Niederschriften der beiden G-BA-Beratungsgespräche (3, 4) und die Arzneimittelrichtlinien für Lumacaftor/Ivacaftor 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. 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.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2012-B-050). 2012.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
5. European Medicines Agency. EPAR Orkambi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.

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 mit 6.106 angegeben (2). Dabei ist in Europa (und speziell auch in Deutschland) 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. Jedoch steht mit Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) mittlerweile bereits für Patienten im Indikationsgebiet ab 6 Jahren eine kausale Therapie zur Verfügung, der in den zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA ein beträchtlicher (Patienten ab 12 Jahren, (4)) bzw. ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Patienten von 6 bis 11 Jahren (5)) attestiert wurde. Darüber hinaus besitzt seit dem 31.10.2018 auch die Kombination aus Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi® in Kombination mit Kalydeco®) die Zulassung für Patienten ab 12 Jahren, die hF508del im CFTR-Gen sind (6). Das Nutzenbewertungsverfahren für dieses Arzneimittel läuft derzeit.

Pathophysiologie der CF

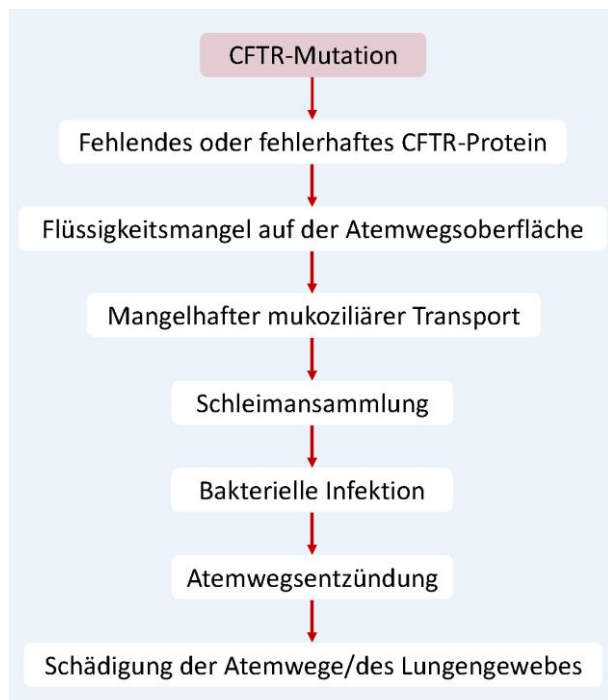
Die CF wird durch Defekte im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) Protein verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen. Das CFTR-Gen codiert ein Protein aus 1.480 Aminosäuren und stellt einen durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) regulierten Chlorid Kanal aus der Klasse der ABC-Transporter dar (7). 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 (8, 9). Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (10, 11). 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 Atemwegen, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwegen und Reproduktionsorganen (11, 12).

Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über den CFTR-Kanal aus den Epithelzellen transportiert. Im Extrazellulärraum entsteht aus Chlorid- und Natriumionen Natriumchlorid (Salz), welches osmotisch Wasser anzieht und so die Viskosität von Sekreten reduziert; in der Lunge entsteht so beispielsweise ein dünner, salziger Flüssigkeitsfilm (sogenannte *Airway Surface Liquid*). Bei CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle transportiert werden. Dadurch wird außerhalb der Zelle weniger Natriumchlorid gebildet und weniger Wasser gelangt osmotisch in den Intrazellulärraum. Der Flüssigkeitsfilm außerhalb der Zelle wird dadurch trockener, verfestigt sich und wird zu zähem Schleim (11).

In der **Lunge** bewirkt der zähflüssige Schleim eine Obstruktion der Atemwege und er kann vom Flimmerepithel der Atemwege 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 (11).

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: (11)

Im **Pankreas** bewirkt das zähflüssige Sekret eine Verstopfung der Drüsen-Ausführungsgänge und 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 Eiweiße oder 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, sodass daraus zusätzlich ein Diabetes mellitus entstehen kann (11). Insgesamt sind 92% bis 97% aller CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation von einer Pankreasinsuffizienz betroffen (13, 14).

Im **Magen-Darm-Trakt** kommt es durch die Pankreasinsuffizienz zu Verdauungsstörungen. Störungen der Wasser- und Salz-Regulation der epithelialen Sekrete des Dün- und Dickdarms führen zu einer Verdickung des Darminhaltes und Verlängerung der Passagezeit und zur Störung der Darmmotorik; im schlimmsten Fall kann dies letztendlich zum distalen intestinalen Obstruktionssyndrom (DIOS) führen (11). Schon Kinder mit CF im Alter von 2 Jahren sind von Veränderungen der Darmflora und Entzündungen des Darmes betroffen (15); bei Neugeborenen kommt es häufig zum Mekoniumileus (16, 17).

In den **Gallengängen** sind durch den Defekt im CFTR-Protein die Fließfähigkeit und der Elektrolyt-Gehalt der Gallenflüssigkeit verändert, so dass es zur Obstruktion der Gallengänge und zu einer Gallenstauung kommt und sich im weiteren Verlauf einer CF eine Zirrhose der Leber entwickeln kann (18). Das betrifft ungefähr 5-7% aller CF-Patienten (19).

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 zu zähen Zervix-Schleim nur unzureichend erfolgt (20). 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)) (21). Dadurch bedingt tritt bei Männern mit Mutationen im CFTR-Gen häufiger eine Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) auf (22).

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 (14, 23). Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken (24).

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute bereits 2.026 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (25, 26), die in 6 verschiedenen Mutationsklassen, auf Basis ihrer Wirkung auf das CFTR-Protein, zusammengefasst werden (24, 26). Von diesen Mutationen sind aktuell 336 als tatsächlich CF-verursachend bekannt (27). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von 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, bevor eine ausreichende Menge zur apikalen Zellmembran gelangen kann (erreicht das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch, so ist es nur eingeschränkt funktionsfähig). Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Aktivierbarkeit des CFTR-Proteins gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Splicing-Fehler werden als Klasse V und Mutationen am C-Terminus des CFTR-Proteins als Klasse VI-Mutation klassifiziert. In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

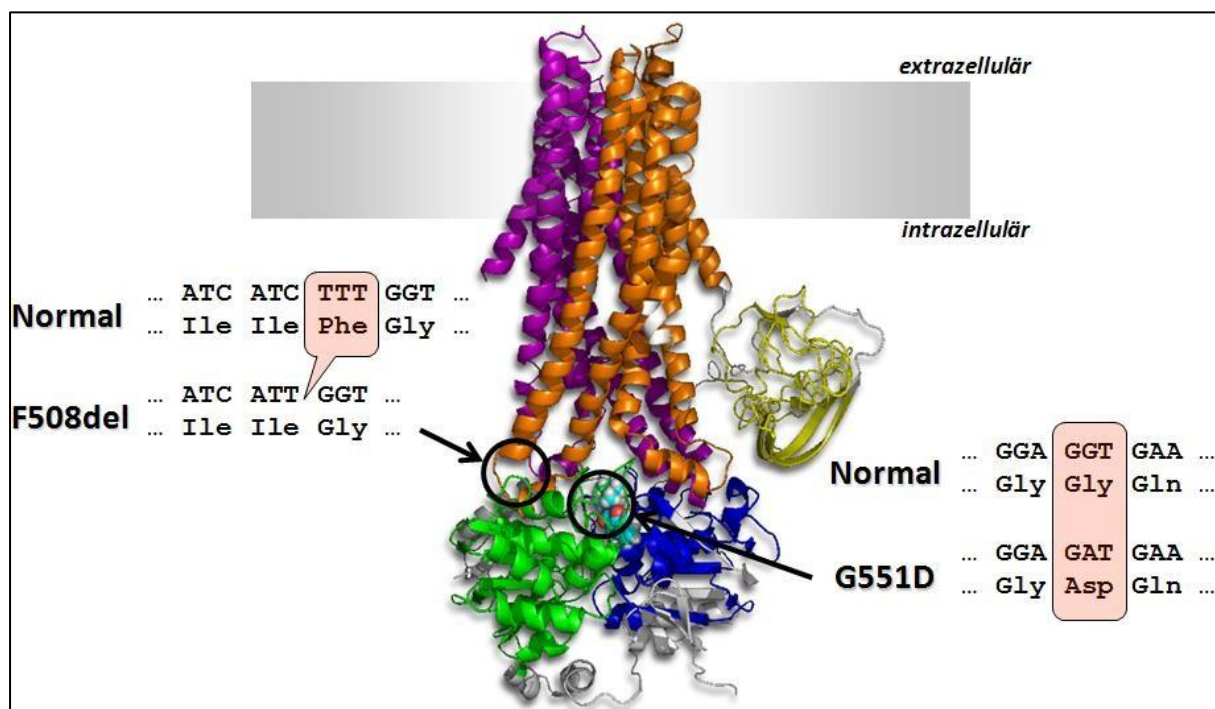
Art des Mangels	Mutations-Klasse (Mutations-beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	I (R553X, G542X, 1717-1G A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, ein Chloridtransport findet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

Quellen: (26, 28)

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 (26, 28).

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



Quelle: (29)

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 (26). Letztendlich wird das CFTR-Protein in zu geringer Menge, mit Instabilität und reduzierter Offenwahrscheinlichkeit auf der Zelloberfläche exprimiert, sodass 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 (11).

Klinisches Bild der zystischen Fibrose unter besonderer Beachtung von Kindern ab 2 Jahre, insbesondere bei homozygoter F508del-Mutation

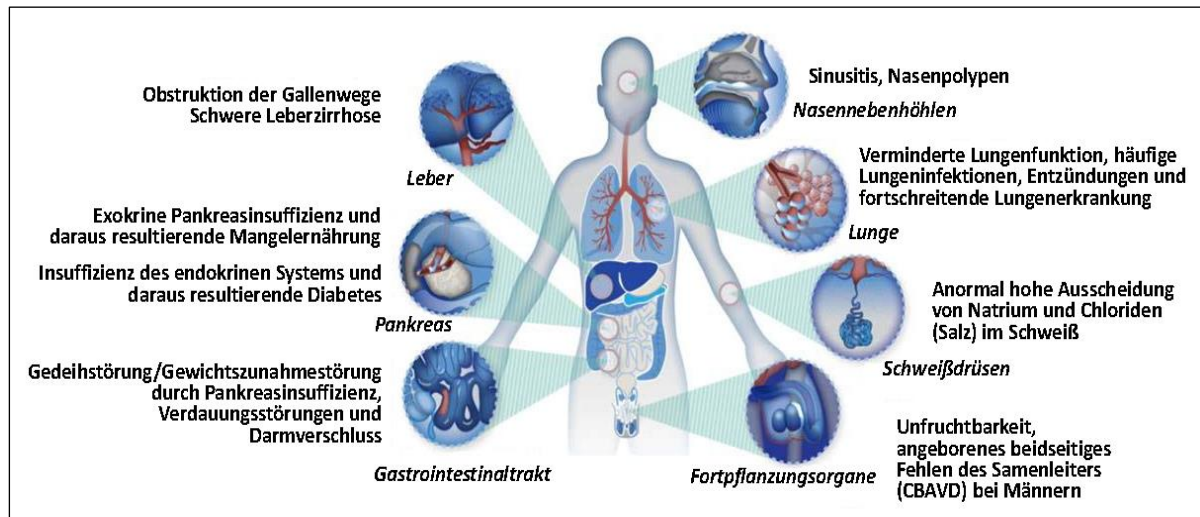
Die Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp. Hat der CF-Patient verschiedene Mutationen der CFTR-Allele beider Chromosomen, 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 (30).

Insgesamt ist mehrfach gezeigt worden und anerkannt, dass Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, besonders schwer betroffen sind (14, 31-33). CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen zeigen insgesamt eine schlechte körperliche Entwicklung, rezidivierende Atemwegsinfektionen, schlechte Lungenfunktionswerte und eine frühe Pankreasinsuffizienz (14, 34). So ist eine homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen mit einer noch geringeren medianen Überlebenszeit (ca. 39 Jahre) verbunden, verglichen mit dem Durchschnitt der CF-Patienten ohne homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen (ca. 46 Jahre) – dies als Vorhersage für 2010 geborene Patienten bei angenommener Mortalität wie im Jahr 2010 (23, 35). Diese Überlebenszeiten beziehen sich auf Patienten, denen lediglich BST und noch keine der später verfügbaren kausalen Therapieoptionen (wie Orkambi[®] oder Kalydeco[®]) zur Verfügung standen. 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 dieser hohen Morbidität bei Patienten mit homozygoter F508del-Mutation 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 (11, 17). Das Krankheitsbild von CF wird schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge und eine Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) dominiert (36, 37). Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen dabei wesentlich die Lebensqualität und -erwartung von CF-Patienten (38). 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% (39). Bei über 60% der CF-Patienten liegt eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor, ungefähr 15% aller CF-Patienten weisen hepatobiliäre Komplikationen, wie z. B. Gallensteine auf (34). Die besonders schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind mit >90% nahezu allesamt pankreasinsuffizient (14).

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

Abbildung 3: Klinische Organmanifestationen von CF



Quelle: Eigene Darstellung nach (8)

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 (40). 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 (41) ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig (36). Bei Kindern mit CF kommt es nach Erstbesiedelung mit Bakterien allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentzündungen führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet (11). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (42).

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 (43, 44). Das FEV₁ ist ein bedeutsamer Prädiktor für das Patientenüberleben (33), was anhand verschiedener Modelle bestätigt wurde (16, 45-48). 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 (49). 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 (50).

Der Genotyp hF508del ist einer der stärksten Risikofaktoren für den Abfall der Lungenfunktion (gemessen in FEV₁%) (51). An 6.251 Patienten des US-amerikanischen CF-Registers (US CFFPR) wurde gezeigt, dass sich der Abfall des FEV₁% in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter beschleunigt (40).

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 Lungenfunktion häufig noch nicht merklich reduziert erscheint, wenn sie mittels Spirometrie (also anhand des FEV₁) untersucht wird. Trotzdem sind strukturelle Beeinträchtigungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (MRT, CT) deutlich erkennbar (52, 53); funktionell ist die Ventilationshomogenität (und damit die Lungenfunktion in einem früheren Stadium als spirometrisch ermittelt) bereits reduziert. Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als eine diagnostisch und prognostisch extrem wichtige frühe Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich der Lung Clearance Index (LCI) als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (54).

Der Gasauswaschtest – den es als Methode bereits seit über 60 Jahren gibt (55) – ist inzwischen sehr gut erforscht, weitgehend standardisiert und von der Gerätetechnik entwickelt, sodass er in der Routine einsetzbar ist (56). Es existiert seit 2013 ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society und der American Thoracic Society zum Gasauswaschtest (57), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (56). 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 (56). Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme Atemluft zurück als eine gesunde Lunge. 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%. Es existieren mittlerweile Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher). (58) 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 (59, 60).

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 (56). 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 mit der Computertomografie vergleichbar (61) und empfindlicher als das FEV₁, daher insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter besonders geeignet (59). 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 FEV₁ messbar sind) vorhersagen kann (62), sowie spätere Lungenfunktionsverschlechterungen und die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (54, 61-63). 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 (64), frühzeitig entgegengewirkt werden kann, was insbesondere bei Einsatz der kausalen Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor erfolgen kann.

Darüber hinaus hat der G-BA für CF Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, den LCI bereits zur Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzens herangezogen (5).

Pulmonale Exazerbationen nehmen mit der Progression der Lungenerkrankung zu, bzw. fördern diese (47, 65-67); 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 (68). Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (69) und einer frühen Mortalität assoziiert (65, 70). Dabei sind die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (71). Anhand des FEV₁% lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patienten Exazerbationen das 5-Jahres-Überleben zusätzlich verkürzen (47). Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das 1-Jahres-Überleben erheblich verkürzen (65). 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 (72). Diese Daten stammen aus dem US-amerikanischen CF-Register (US CFFPR). Es ist davon auszugehen, dass sie weltweit Gültigkeit besitzen und den

dringenden Bedarf an therapeutischen Fortschritten speziell hinsichtlich der Verringerung pulmonaler Exazerbationen verdeutlichen.

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 (73). 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 (74). Eine **Gedeihstörung** mit erniedrigtem *Body Mass Index* (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 (75). 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 im Indikationsgebiet eingestuft (43, 44) und diese Einschätzung für die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten bereits ab 6 Jahren, die hF508del sind, bestätigt (76, 77).

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 pathognomisch sind und für Diagnosezwecke genutzt werden), die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch den Pankreas bis hin zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sowie unphysiologische Hydratisierungsvorgänge im Gastrointestinaltrakt (78, 79), CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD) (80) und CF-assoziiertes Diabetes (CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (21, 80). 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% (17, 81, 82) Distales Darmverschluss-Syndrom (DIOS): 15% (82)	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97% (21)	Säuglingsalter
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85% (8, 83); bei F508del homozygoten Patienten > 90% (13, 14)	Säuglingsalter, Kindheit
Lebererkrankung	27-35% (84, 85)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5%, Osteopenie: 38% (86)	Jugend/Erwachsenenalter
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50% im Alter von 30 Jahren (47)	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 (11)	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Zulassung ist die Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor (Orkambi®) mit der Zulassungserweiterung entsprechend dieses Anwendungsgebietes A angezeigt zur Behandlung von Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (87). 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 bereits in jungem Alter schwer betroffen (14, 31-33). Sie leiden an einer schweren und progredienten Multi-System Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert (8, 88). 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 II, der Patienten mit hF508del zuzuordnen sind – ausgeführt und die derzeitigen Therapieoptionen im Rahmen von BST 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 2 Jahren, da Lumacaftor/Ivacaftor, die bisher einzige kausale Therapieoption im Indikationsgebiet, bereits einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen in einer Nutzenbewertung für Patienten ab 12 Jahren, sowie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren nachgewiesen hat (4, 5).

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 (89-91).

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren symptomatischen medikamentösen Therapien gemäß der *Best Practice* Leitlinien der *European Cystic Fibrosis Society* (91). Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe (92-95). 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 symptomatische medikamentöse Therapien der CF

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
Mit Indikation bei zystischer Fibrose		
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert (91, 94)	Tobramycin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert (96)	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme (91)	Pankreatin, Pankreaslipase	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
Ohne Indikation bei zystischer Fibrose		
Bronchodilatoren (94, 97)	Salbutamolsulfat	β_2 -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert (98)	3-7%-iges NaCl	Inhalierendes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika (99)	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika (100)	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 (41, 101-103).

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 (104, 105). 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*) (106, 107). Mithilfe des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) (108), einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, konnten zahlreiche die Lebensqualität von CF-Patienten reduzierende Faktoren identifiziert werden (109). Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (110). Infolgedessen treten Depressionen bei CF-Patienten (110) und deren Pflegepersonen (111) konsistent häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Insgesamt gestaltet sich jedoch die realistische Messung der Lebensqualität, insbesondere das Abbilden von Verbesserungen in der CF schwierig. Aufgrund der starken Beeinträchtigungen der Lebensqualität sowohl für Patienten als auch deren Eltern/Betreuer 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 (aus den Registerberichten der USA (72), UK (112), und Kanadas (113)). Gemäß den aktuellen Angaben des deutschen Mukoviszidose Registers betrug das mediane Sterbealter von CF-Patienten im Jahr 2017 32 Jahre (2). Heute geborene Kinder mit dem Gesamtspektrum an CF-Mutationen haben ein prognostiziertes medianes Überleben von 47,0-53,3 Jahren (aus den Registerberichten der USA (72), UK (112), und Kanadas (113); keine Angaben aus Deutschland). Da diese Daten alle CF-Patienten einschließen, ist davon auszugehen, dass die Lebenserwartung konkret für die schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation noch geringer ist.

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 (114).

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 2 bis 5 Jahren hinaus wirksam werden.

Gerade bei Kindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet ab dem 2. Lebensjahr) sind Pankreasdysfunktion (115) und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus (101, 116, 117) 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 und II) (81). Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90% der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr (8)) und die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 und intestinaler pH sind reduziert (118, 119) sowie die Marker für Pankreas-Stress, wie immunreaktives Trypsinogen (120, 121) sind erhöht. Überdies hinaus sind eingeschränkte Lungenfunktion (37, 122) und Lebererkrankung

(123) bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent. Nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen überwiegend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (103).

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) (41). Diese Veränderungen werden durch den bei Kindern mit CF ausgesprochen sensitiven Lung Clearance Index (LCI) gut und reproduzierbar messbar. Dies ist damit früher möglich, als mittels des 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 die damit gegebene frühere Erkennung und daraus resultierend Interventionsmöglichkeit, kann einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig entgegengewirkt, deren weiterer Abfall verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden. Dies konstatierte ebenfalls der G-BA in seiner Beschlussfassung zur Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab dem 6. Lebensjahr (5).

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 (124, 125). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (101, 126). Da der *Body Mass Index* per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (127), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen auch durch diesen Effekt vermittelt zusätzlich bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (11, 128) 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 2. 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 (129), 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 eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil besitzen (130-134). 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.

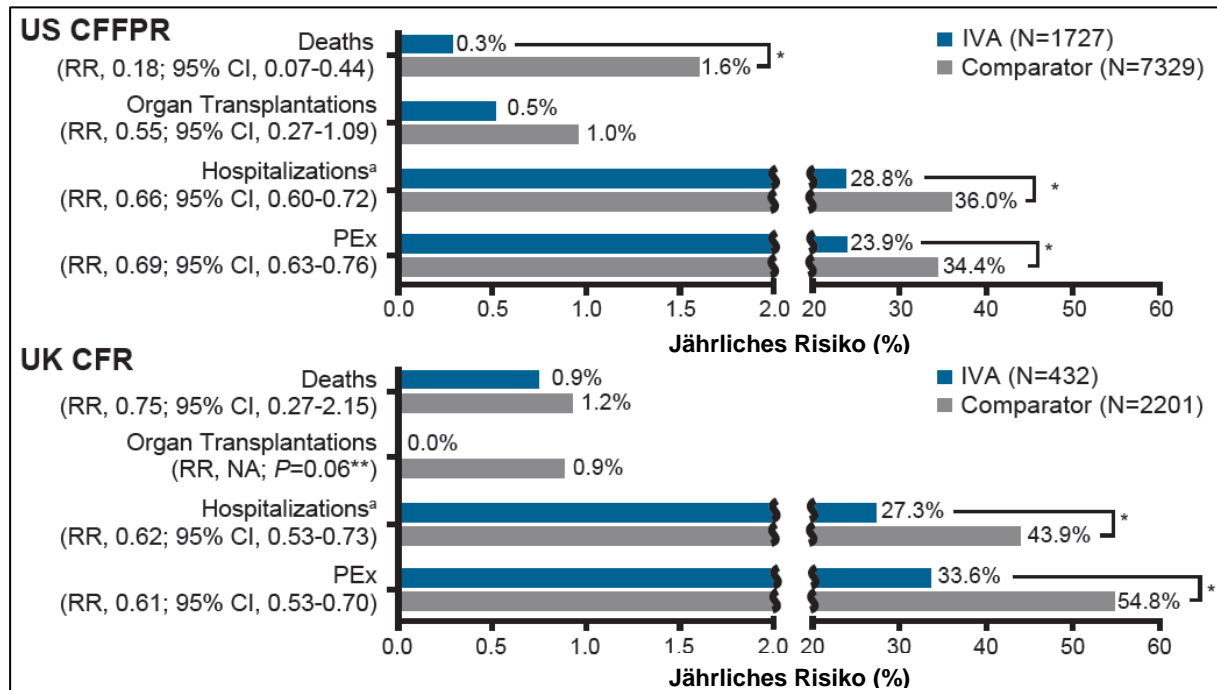
Abschluss: Im Gegensatz zur symptomatischen Therapie (BST) adressiert Lumacaftor/Ivacaftor den therapeutischen Bedarf im Indikationsgebiet besser als BST – je früher der Behandlungsbeginn, desto mehr

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 BST hinaus profitiert. Somit adressiert Lumacaftor/Ivacaftor den therapeutischen Bedarf.

Zu den für Patienten mit hF508del ab 6 Jahren bereits nachgewiesenen positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor, die zur Feststellung eines beträchtlichen (Patienten ab 12 Jahren) bzw. nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens (Patienten zwischen 6 und 11 Jahren) durch den G-BA geführt haben, kommen durch die Indikationserweiterung für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren zusätzliche positive Effekte hinzu. Durch den noch früheren Behandlungsbeginn werden deren Lebensqualität, der Krankheitsverlauf und die Lebenserwartung weiter verbessert werden. Durch die frühzeitige Verbesserung der Ernährungssituation werden Gedeihstörungen gemildert (und im weiteren Verlauf sogar verhindert), was sich wiederum zusätzlich positiv auf die Gesamtentwicklung und auf die Lungenfunktion auswirkt. Außerdem wird das Auftreten irreversibler Schädigungen insbesondere der kleinen Atemwege verhindert bzw. wesentlich hinausgezögert, sodass die Lungenfunktion insgesamt besser ist und länger erhalten bleibt, als bei Patienten im Indikationsgebiet, die die kausale Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor nicht erhalten.

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 gematchten, jedoch nicht mit Ivacaftor (Kalydeco®) behandelten Komparator-Kohorte, dass das Sterblichkeitsrisiko sowie die Risiken für eine Organtransplantation, Hospitalisierungen und pulmonale Exazerbationen durch den Einsatz von Ivacaftor (Kalydeco®) insgesamt deutlich reduziert wurden (Abbildung 4).

Abbildung 4: 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 Kontingenztafel <5 ist. ^a Hospitalisierung aus jedwedem Grund (US CFFPR) bzw. wegen pulmonaler Exazerbation (UK CFR).

Quelle: (135)

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 (4, 5) und zu Ivacaftor, Anwendungsgebiet B (44) 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 (43).

Im Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2017 werden unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (6.055 Patienten) 2.831 Patienten aufgeführt, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (2). Das sind 46,75% 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 6.106 registrierten Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband 2017, der 2018 erschienen ist (2)) nunmehr eine verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenzangabe. Es handelt sich dabei um die Punktprävalenz für das Jahr 2017. 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 (39) und geht damit äußerst plausibel der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d.h. nach der Datenbereinigung, voraus (2013 = 5.101 CF-Patienten,(136)).

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 (137). 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 ausgewiesen werden und für Irland mit 1:1.353 (0,74‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird (138, 139). 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 (138, 139). 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 BST), 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 2 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 2018 (2) für die Jahre 2015 bis 2017 (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. Außerdem wird von einem gewissen Effekt zu einer größeren Zahl von Neuregistrierungen aufgrund des Neugeborenen-Screenings berichtet, die ebenfalls bereits in der Angabe für 2017 enthalten sind (2). Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Trend für maximal 3 weitere Berichtsjahre so fortsetzen könnte (d.h. bis zum Berichtsjahr 2021). Für die folgenden 2 Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden sollte (da die Änderungen für die nächsten 5 Jahre hier dargestellt werden sollen, d.h. für 2019 bis 2023), wird von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher davon ausgegangen, dass die Prävalenz in der Zielpopulation für die kommenden 2 Berichtsjahre (d.h. Daten der Jahre 2018 bis 2019) mit ca. 5% pro Jahr leicht ansteigt (mittlerer Anstieg um 315 Patienten pro Jahr, ermittelt aus dem (aufgerundeten) Anstieg der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2014 bis 2017). Danach sollten Datenbereinigungen des Mukoviszidose-Registers und eventuelle Nachregistrierungen abgeschlossen sein (diese werden sich mit dem Berichtsband für die Daten des Jahres 2018 (der 2019 erscheinen wird) über insgesamt 5 Jahre erstreckt haben), sodass ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen danach nicht angenommen wird. Die Prävalenz wird ab dem Jahr 2020 bis zum Jahr 2023 (Ende des hier geforderten 5-jährigen Vorhersageintervalls) daher als konstant angenommen (siehe Tabelle 3-4).

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 (140) sollte nicht zu einem generellen und dauerhaften Anstieg der Patientenzahl führen, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch nicht generell mehr Patienten auftreten sollten. Dies ist für früher diagnostizierte CF-Patienten ein großer Vorteil, da durch die damit früher mögliche therapeutische Intervention strukturelle Schäden verhindert werden können, vor allem bei additiver Behandlung mit den kausal wirkenden Medikamenten Kalydeco[®], Orkambi[®] und Symkevi[®]. Daraus resultiert über

die Lebenszeit der Patienten eine bessere Prognose und höhere Lebensqualität. Jedoch werden CF-Patienten, abhängig von ihrer CF-Mutation und dem individuellen Schweregrad der CF, aufgrund ihrer Symptome auch später im Leben diagnostiziert, so dass von daher nicht von einem generellen Anstieg der Prävalenz auszugehen ist. Im Registerbericht 2017 wird zwar eine leicht höhere Anzahl von Neuregistrierungen im Berichtsjahr 2017 (206 im Vergleich zu 162 im Vorjahr) auf das Neugeborenen-Screening zurückgeführt (2). Jedoch ist die Erhöhung um 44 Patienten im Vergleich zu einer Erhöhung um 22 Patienten im vorhergehenden Vergleichszeitraum (2015 auf 2016) nicht so deutlich, dass sie nicht auch durch andere Faktoren (mit)verursacht worden sein könnte.

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, ca. 46,75% aller CF-Patienten beträgt und davon natürlich nur ein kleiner Prozentsatz Kinder zwischen 2 und 5 Jahren, d.h. für die Indikationserweiterung relevant sind.

Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2017 (Berichtete Werte) und 2018 bis 2023 (Extrapolation)

Patienten zum Stichtag im deutschen Mukoviszidose-Register (Berichtsjahr)	2014¹	2015¹	2016²	2017³	2018⁴
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.187	5.331	5.720	6.106	6.421
Patienten zum Stichtag im deutschen Mukoviszidose-Register (Berichtsjahr)	2019⁴	2020⁵	2021⁵	2022⁵	2023⁵
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.736	6.736	6.736	6.736	6.736

¹ Datenstand zum 28.10.2016 (136); ² Datenstand zum 11.09.2017 (141); ³ Datenstand zum 31.10.2018 (2); ⁴Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2014 bis 2017: Anstieg um 315 Patienten/Jahr (aufgerundet auf ganze Patientenzahl); ⁵ Fortschreibung der extrapolierten Patientenzahl des Jahres 2019, ab dann als konstant angenommen (siehe Text)

Quellen: (2, 136, 141)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

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 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	243	212

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

Wie bereits ausgeführt, wurden unter den 6.055 genotypisch getesteten Patienten der Qualitätssicherung Mukoviszidose aus dem Berichtsband 2017 2.831 Patienten identifiziert, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (2). Insgesamt sind 6.106 Patienten im Register bekannt, d.h. nur 51 Patienten sind also entweder nicht genotypisiert worden oder das Ergebnis der Genotypisierung war nicht eindeutig (die Rate der genotypisierten Patienten beträgt damit 99,16%) (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 Patientenanzahl erhöht, die bei vollständiger Genotypisierung zusätzlich mit hF508del zu erwarten wären. Da der Anteil der Patienten, die hF508del sind, 46,75% beträgt (2.831/6.055), sind dies nach Aufrundung 24 Patienten zusätzlich und damit in der Summe maximal 2.855 konservativ anzunehmende Patienten mit hF508del.

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation und zwischen 2 und 5 Jahren alt sind, wird davon ausgegangen, dass die Altersverteilung der Patienten mit hF508del der aller CF-Patienten entspricht (mit ca. 47% der CF-Patienten sind also knapp die Hälfte aller CF-Patienten hF508del). Daher kann die

Angabe aus dem Berichtsband zum Anteil der Patienten zwischen 2 und 5 Jahren direkt auf die maximale Anzahl der Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit hF508del angewendet werden. Der Anteil der Patienten zwischen 2 und 5 Jahren kann nur graphisch aus der Darstellung der Altersstruktur im Berichtsband abgelesen werden. Es ergibt sich ein Wert von 8,5% (2). Es ergibt sich daraus eine zu erwartende maximale Anzahl von (aufgerundet) 243 Patienten mit hF508del zwischen 2 und 5 Jahren in Deutschland.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuell verfügbaren Angabe 82.793.800 Einwohner (142). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive Mitversicherter Angehöriger) beträgt 72.229.000 Versicherte (143).

Es kann die Annahme getroffen werden, dass sich die Altersverteilung für alle Einwohner Deutschlands nicht relevant von der Altersverteilung der gesetzlich krankenversicherten Einwohner unterscheidet (da knapp 90% aller Einwohner entweder selbst gesetzlich krankenversichert sind oder es sich um mitversicherte Angehörige handelt). Diese Annahme ist erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Altersbereichs detaillierte Altersverteilung der Patienten im Bereich der GKV nicht öffentlich zugänglich ist. Demzufolge kann der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten (87,24%) direkt auf die Anzahl der Patienten zwischen 2 und 5 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 212 im Bereich der GKV zu erwartende Patienten im Indikationsgebiet. Der Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Rechen-schritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl der Patienten im Register (2)	6.106
2	Anzahl genotypisierter Patienten (2) Anteil genotypisierter Patienten: $5.668/5.720 = 99,1\%$	6.055
3	Anzahl der Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (2)	2.831
4	Hochgerechnete zu erwartende Anzahl an Patienten mit hF508del, falls alle genotypisiert wären: $2.658/0,991 = 2.683$	2.855[#]
5	Anteil aller Patienten, die zwischen 2 bis 5 Jahre alt sind: 8,5 % (Angabe aus dem Register (2), Wert aus Abbildung 2 abgelesen). Damit ist die Anzahl der Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die hF508del sind $2.855 * 0,085 = 242,67^{\S}$	243[#]
6	Bevölkerungsstand Deutschland (letzte verfügbare Angabe 30.03.2018; (142))	82.793.800
7	Anzahl der GKV-Versicherten inkl. mitversicherter Angehöriger (Stand Juni 2018; (143))	72.229.000
8	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger (143) an der Gesamtbevölkerung (142)	87,24 %
9	Anzahl GKV-versicherter Patienten 2 bis 5 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (bei 87,24 % GKV-Versicherten: $242,67 * 0,8724 = 211,71)^{\&}$	212[#]

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

[&] Altersverteilung für Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherte als identisch angenommen

[#] Auf die nächsthöhere ganze Patientenzahl aufgerundet

Da die Angaben in Tabelle 3-6 jeweils exakt bekannte CF-Patientenzahlen aus dem deutschen Mukoviszidose-Register bzw. konservative Abschätzungen im Sinne eines größtmöglichen Wertes aus den verfügbaren Angaben des Registers sind, 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.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Orkambi® - Anwendungsgebiet A Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	nicht quantifizierbar	212

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

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, von einer Behandlung mit Orkambi® profitieren werden. Daher wird von 212 Patienten im Bereich der GKV ausgegangen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/

Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

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

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk, D, Schubert-Zsilavec, M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8(6):691-708.
2. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, j. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
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. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
6. European Commission. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Symkevi- tezacaftor/ivacaftor", an orphan medicinal product for human use. 2018.
7. 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.
8. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
9. 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.
10. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
11. 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.
12. 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.
13. Comer, DM, Ennis, M, McDowell, C, Beattie, D, Rendall, J, Hall, V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Qjm.* 2009;102(11):793-8.
14. 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.

15. 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.
16. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1997;41(2):161-5.
17. 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.
18. Colombo, C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(6):529-36.
19. Wilschanski, M, Durie, PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut*. 2007;56(8):1153-63.
20. Hodges, CA, Palmert, MR, Drumm, ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*. 2008;149(6):2790-7.
21. 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.
22. 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.
23. McKone, EF, Goss, CH, Aitken, ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1441-7.
24. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(2):117-33.
25. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2018. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html> [Zugriff am: 17.09.2018].
26. 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.
27. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). List of current CFTR2 variants. 2018 31.08.2018. Report No.
28. 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.
29. Kim, SJ, Skach, WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Front Pharmacol*. 2012;3:201.
30. Dörk, T, Stuhmann, M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) In: Ganten D, Ruckpaul K, editors. *Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)* p. 173-94. 2000.
31. 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.
32. Kerem, E, Kerem, B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(6):387-95.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. Grasemann, H, Ratjen, F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):148-57.
37. 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.
38. Koch, C, Hoiby, N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993;341(8852):1065-9.
39. Sens, B, Stern, M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
50. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criece, CP, Gillissen, A, Kardos, P, Kohler, D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie.* 2007;61(5):e1-40.
51. 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.
52. Brody, A, Nagle, S, Hug, C, Marigowda, G, Waltz, D, Goldin, J, et al. Effect of LUMACAFITOR/IVACAFITOR 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.

53. 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/IVACAFITOR THERAPY IN CHILDREN WITH CF HOMOZYGOUS FOR F508DEL - Abstract – 809-109 MRI substudy submitted for NACFC November 2-4, 2017 in Indianapolis. 2017.

54. Aurora, P, Stanojevic, S, Wade, A, Oliver, C, Kozłowska, 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.

55. 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.

56. Husemann, K, Kohlhäufel, M. Lung Clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe.* 2015;12(6):490-9.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. Goss, CH, Burns, JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7.
69. 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.
70. Newton, TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
71. Stenbit, AE, Flume, PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):442-7.
72. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2017. 2016 Annual Data Report to the Center Directors; Abrufbar unter: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> [Zugriff am: 12.09.2018].
73. Pencharz, PB, Durie, PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19(6):387-94.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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 (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
78. Quinton, PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
79. Rowe, SM, Miller, S, Sorscher, EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
80. 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.
81. 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.
82. Strausbaugh, SD, Davis, PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):279-88.
83. Nousia-Arvanitakis, S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29(2):138-42.
84. 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.

85. Lindblad, A, Glaumann, H, Strandvik, B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8.
86. 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.
87. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.
88. Davies, JC, Alton, EW, Bush, A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335(7632):1255-9.
89. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
90. 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].
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Müller, FM, Bend, J, Rietschel, E. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
95. 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.
96. Jones, AP, Wallis, C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD001127.
97. Schwarz, C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31(4):80-8.
98. 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.
99. Konstan, MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):567-73.
100. 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.
101. 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.

102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. UK Cystic Fibrosis Registry. 2017. Annual Data Report 2016; Abrufbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry/reporting-and-resources> [Zugriff am: 12.09.2018].
113. Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2017. 2016 Annual Report - The Canadian Cystic Fibrosis Registry; Abrufbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/2016%20Registry%20Annual%20Data%20Report.pdf> [Zugriff am: 12.09.2018].
114. Davies, JC, Alton, EW. Gene therapy for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7(6):408-14.
115. 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.
116. 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.
117. 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.

118. 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.
119. 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.
120. Durie, PR, Forstner, GG, Gaskin, KJ, Moore, DJ, Cleghorn, GJ, Wong, SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res.* 1986;20(3):209-13.
121. Sarles, J, Barthelémy, 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.
122. 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.
123. Leeuwen, L, Fitzgerald, DA, Gaskin, KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):69-74.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie). 2016.
130. Accurso, FJ, Sontag, MK, Wagener, JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S37-41.
131. 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.
132. 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.
133. Sims, EJ, McCormick, J, Mehta, G, Mehta, A, Steering Committee of the U. K. Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S42-6.
134. Siret, D, Bretaudeau, G, Branger, B, Dabadie, A, Dagonne, 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.

135. 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.

136. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.

137. European Medicines Agency. CHMP assessment report on an extension of marketing authorisation including an extension of indication. 2017.

138. 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.

139. Farrell, PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):450-3.

140. Gemeinsamer Bundesausschuss. Neufassung der Richtlinie über die früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016.

141. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.

142. DESTATIS. 2018. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 31.03.2018; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=295705D634B055AACBDB01E914A343F9.InternetLive1 [Zugriff am: 30.11.2018].

143. BMG. 2018. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF15Bund_Juni 2018; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf [Zugriff am: 30.11.2018].

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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral, 2-mal täglich einen Beutel Granulat (alle 12 Stunden)	Kontinuierlich	365
Bestmögliche symptomatische Therapie	Patienten mit CF	Kein einheitlicher Behandlungsmodus (siehe nachstehender Text)	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Behandlungsmodus für das zu bewertende Arzneimittel:

Entsprechend der deutschen *Summary of Product Characteristics* (SmPC) zu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) bestehen folgende Anwendungshinweise:

Die empfohlene Dosis für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren beträgt täglich 2 Beutel Granulat mit 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor für Kinder mit einem Körpergewicht von <14 kg (alle 12 Stunden einen Beutel) und 150 mg Lumacaftor/188 mg Ivacaftor für Kinder mit einem Körpergewicht von ≥14 kg (alle 12 Stunden einen Beutel). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (1).

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (bestmögliche symptomatische Therapie):

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

exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. 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 im Alter von 2 bis 5 Jahren zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden.

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

Art der Medikation	Wirkstoff
Antibiotika	Tobramycin
	Colistin
Hypertone Kochsalzlösung	Natriumchlorid
Verdauungsenzym	Pankreatin
Mukolytikum	Dornase alfa*
*: Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung von Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren	

Tabelle 3-10 zeigt die verschiedenen unterschiedlichen, dauerhaft, täglich und bis zu 365 Tage im Jahr angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren eingesetzt werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi (2-6).

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

Bezeichnung des im Rahmen der bestmöglichen symptomatischen Therapie verwendeten Präparats	Wirkstoff	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus
GERNEBCIN	Tobramycin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Inhalationslösung, täglich 2x 40 mg Tobramycin (40 mg Tobramycin alle 12 Stunden)
COLISTIN CF	Colistin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 80 mg Colistimethat-Natrium zur Anwendung im Vernebler 2-3x täglich

Pulmozyme®	Dornase alfa	CF-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC > 40% des Normalwertes	Ampulle mit 2,5 mg Dornase alfa zur Inhalation 1x täglich
MucoClear 6%	Hypertone Natriumchlorid-Lösung	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	2-4x täglich 4 ml Inhalationslösung
Pankreatin 10.000 Laves® Mikro	Pankreatin	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse	Oral, täglich zu jeder Mahlzeit. Dosierung in Abhängigkeit des Fettgehalts der Mahlzeit. Richtdosis pro Mahlzeit: 2 – 4 Kapseln (20.000 – 40.000 Ph.Eur.-Einheiten).

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 Arzneimittel			
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral, 2-mal täglich einen Beutel Granulat (alle 12 Stunden)	365
Bestmögliche symptomatische Therapie			
Tobramycin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Inhalationslösung, täglich 2x 40 mg Tobramycin (40 mg Tobramycin alle 12 Stunden)	365
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	365
Dornase alfa	CF-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer	Ampulle mit 2,5 mg Dornase alfa zur	365

	FVC>40% des Normalwertes	Inhalation 1x täglich	
Hypertone Natriumchlorid-Lösung	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	2-4x täglich 4 ml Inhalationslösung	365
Pankreatin	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse	Oral, täglich zu jeder Mahlzeit. Dosierung in Abhängigkeit des Fettgehalts der Mahlzeit. Richtdosis pro Mahlzeit: 2 – 4 Kapseln (20.000 – 40.000 Ph.Eur.-Einheiten).	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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 für Patienten unter 12 Jahren (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 BST 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 im Alter von 2 bis 5 Jahren eingesetzt werden, zusammen mit der empfohlenen Behandlungsdauer (2-6). 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 BST 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*“, sodass „*die Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care*“ entfallen könne (7).

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 Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einem Körpergewicht von <14 kg, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	365	1 Beutel Granulat à 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor alle 12 Stunden (200 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor pro Tag)	365 x 200 mg Lumacaftor ^a = 73 g pro Jahr und 365 x 250 mg Ivacaftor ^a = 91,25 g pro Jahr ^a
	Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einem Körpergewicht von ≥14 kg, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	365	1 Beutel Granulat à 150 mg Lumacaftor und 188 mg Ivacaftor alle 12 Stunden (300 mg Lumacaftor/376 mg Ivacaftor pro Tag)	365 x 300 mg Lumacaftor ^a = 109,5 g pro Jahr und 365 x 376 mg Ivacaftor ^a = 137,24 g pro Jahr
Bestmögliche symptomatische Therapie	Patienten mit CF	Siehe nachstehender Text	Siehe nachstehender Text	Siehe nachstehender Text
^a : Die Defined Daily Dose (DDD) gemäß der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC) für Lumacaftor/Ivacaftor (DDD = 800 mg Lumacaftor und 300 mg Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen) kann bei dieser Patientengruppe nicht verwendet werden. Es wird die Tagesdosis laut Fachinformation herangezogen.				

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 der deutschen SmPC für Orkambi® (1). Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Lumacaftor/Ivacaftor wird BST herangezogen. Diese richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Daher ist der Jahresdurchschnittsverbrauch für BST in ihrer Gesamtheit nicht sinnvoll darstellbar. Tabelle 3-13 zeigt daher die verschiedenen Medikamente, die bei Patienten mit CF im Rahmen einer BST eingesetzt werden, zusammen mit dem entsprechenden Jahresdurchschnittsverbrauch.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente

Bezeichnung des im Rahmen der bestmöglichen symptomatischen Therapie verwendeten Präparats	Wirkstoff	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
GERNEBCIN	Tobramycin	365 Tage x 80 mg = 29,2 g pro Jahr (DDD = 0,3 g Inhalationslösung; 0,112 g Inhal.pulver; 0,24 g Parental)
COLISTIN CF	Colistin	365 Tage x 2 Mio. I.E. = 730 Mio. I.E. pro Jahr (Minimum) und 365 Tage x 6 Mio. I.E. = 2.190 Mio. I.E. pro Jahr (Maximum) (DDD = 3 Mio. I. E.)
Pulmozyme®	Dornase alfa	365 Tage x 2,5 mg = 0,91 g pro Jahr (DDD = 2,5 mg)
MucoClear 6%	Natriumchlorid	365 Tage x 8 ml = 2,92 l pro Jahr (Minimum) und 365 Tage x 16 ml = 5,84 l pro Jahr (Maximum)
Pankreatin 10.000 Laves® Mikro	Pankreatin	365 Tage x (3 ^a x 20.000 – 40.000 Ph. Eur.-Einheiten) = 21.900.000 – 43.800.000 Ph. Eur.-Einheiten pro Jahr

^a: Ausgehend von 3 Mahlzeiten pro Tag.

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe wurden entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen entnommen (2-6). Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung der DDD des WiDO (Wissenschaftliches Institut der AOK) (8). Der ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich jeweils aus der Anzahl der Anwendungen pro Jahr multipliziert mit der empfohlenen Dosierung aus den entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen.

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)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	12.423,71	11.713 (1,77 ¹ ; 708,94 ²)
Bestmögliche symptomatische Therapie	Siehe nachstehender Text	Siehe nachstehender Text
¹ : Pflichtrabatt der Apotheke ² : Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1		

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

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Der Apothekenabgabepreis für Orkambi® in der Packung mit 56 Beuteln (4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln) beträgt 12.423,71 € (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 708,94 € 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 11.713 €.

Bestmögliche Symptomatische Therapie (BST)

Tabelle 3-15 zeigt eine repräsentative 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
Tobramycin (GERNEBCIN, Infectopharm)	458,97 (60 Ampullen à 40 mg/1 ml Tobramycin)	403,93 (1,77 ¹ ; 24,8 ² ; 28,47 ⁴)
Colistin (COLISTIN CF, Teva)	881,85 (56 Flaschen à 80 mg Colistimethat-Natrium entsprechend 1 Mio. I.E.)	838,75 (1,77 ¹ ; 41,33 ²)
Dornase alfa (Pulmozyme [®] , Roche)	1.145,23 (30 Ampullen 2,5 ml à 2,5 mg Desoxyribonuklease)	1.071,74 (1,77 ¹ ; 8,92 ⁴ ; 62,8 ²)
Hypertone Natriumchlorid- Lösung (MucoClear [®] 6%, Pari)	49,98 (60 Ampullen 4 ml à 240 mg)	49,98
Pankreatin (Pankreatin 10.000 Laves [®] Mikro, Laves)	43,09 ⁵ (200 magensaftresistente Hartkapseln à 20.000 Ph. Eur.-Einheiten)	40,94 (2,15 ¹)
¹ Pflichtrabatt der Apotheke ² Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 ³ Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 3b ⁴ Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 3a ⁵ Festbetrag (Stufe I): 43,10€		

Quelle: Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2018)

BST richtet sich nach dem Schweregrad der CF (dem FEV₁, dem Alter, dem Ernährungszustand und der Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*) (9) 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 diesem Abschnitt 3.3.3 zwar die Kosten für einzelne Medikamente ausgewiesen, für die Darstellung der Jahrestherapiekosten der BST in Abschnitt 3.3.5 wird jedoch auf Durchschnittskosten bzw. Spannen von Durchschnittskosten aus der Literatur zurückgegriffen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). 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®)	Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Leberfunktionstests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen)	1x vor Therapiebeginn, 4x im ersten Behandlungsjahr, sodann 1x jährlich	1 – 5
		Ophthalmologische Untersuchung	1x vor Therapiebeginn, sowie 1x jährlich zur Kontrolle	1 – 2
Bestmögliche symptomatische Therapie	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 aktuellen deutschen SmPC von Orkambi® wird empfohlen, Leberfunktionstests durchführen zu lassen. Diese sollten vor Therapiebeginn sowie im ersten Behandlungsjahr vierteljährlich erfolgen und sodann jährlich. Zusätzlich werden für Patienten mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren ophthalmologische Untersuchungen vor Therapiebeginn sowie zur jährlichen Verlaufskontrolle 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 bis zum vollendeten 5. Lebensjahr (EBM 06210)	16,41

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

Die Bestimmung der AST erfolgt nach EBM-Ziffer 32069 und wird mit je 0,25 € vergütet, die Bestimmung der ALT nach EBM-Ziffer 32070 und wird ebenfalls mit je 0,25 € vergütet (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 € vor Beginn der Therapie sowie von je 1,00 € im ersten Behandlungsjahr und von je 0,25 € in den Folgejahren.

Die ophthalmologische Untersuchung erfolgt nach EBM-Ziffer 06210 und wird mit 16,41 € 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 für Patienten im

Indikationsgebiet (d.h. im Alter von 2 bis 5 Jahren) Kosten in Höhe von 32,82 € im ersten und 16,41 € ab dem zweiten Behandlungsjahr.

Für Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet, die nach dem ersten Behandlungsjahr bereits das 5. Lebensjahr vollendet haben, erfolgt ein Wechsel der Medikation auf Orkambi® entsprechend des bestimmungsgemäßen Gebrauchs für Patienten ab 6 Jahre. Für diese Patienten würde eine andere augenärztliche Grundpauschale mit etwas höheren Kosten gelten. Da diese Patienten ab ihrem 6. Lebensjahr jedoch nicht mehr in das vorliegende Indikationsgebiet fallen, werden diese geringfügig höheren zusätzlichen Kosten der ophthalmologischen Untersuchung für Versicherte ab Beginn des 6. Lebensjahres hier nicht dargestellt.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	1 – 5 x 0,25 = 0,25 – 1,25	53 - 265
		Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	1 – 5 x 0,25 = 0,25 – 1,25	53 - 265
		Augenärztliche Grundpauschale	1 – 2 x 16,41 = 16,41 – 32,82	3.478,92 – 6.957,84
Bestmögliche symptomatische Therapie	Patienten mit CF	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell

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 2 und 5 Jahren (212 Patienten) in Höhe von 265 € im ersten Jahr und 53 € in den Folgejahren.

Der ophthalmologischen Untersuchung wird die Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zugrunde gelegt. Diese fällt im ersten Jahr zweimal an und in den Folgejahren einmal (10). Daraus ergeben sich Kosten pro Patient in Höhe von 32,82 € im ersten Jahr und 16,41 € in den Folgejahren. Für die gesamte Population 2 – 5 jährigen Patienten (212 Patienten) ergeben sich somit Kosten in Höhe von 6.957,84 € im ersten Jahr und 3.478,92 € 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	152.704,23 – 152.722,64	32.373.296,76 – 32.377.199,68
Bestmögliche symptomatische Therapie	Patienten mit CF	10.778 - 23.815 ^b	2.274.158 – 5.024.965 ^b

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppe vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt wird.

b: Die Jahrestherapiekosten sind prinzipiell patientenindividuell und, da sie ein anderes Therapieziel verfolgen als Lumacaftor/Ivacaftor, nicht mit den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels zu vergleichen. Die Angabe in der Tabelle hat daher lediglich orientierenden Charakter. Für die Jahrestherapiekosten zu BST wird aufgrund der hohen Varianz in den Kosten abweichend von der Tabelle auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen (siehe erläuternder Text nach Tabelle 3-21).

Die Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten für Lumacaftor/Ivacaftor pro Patient und für die GKV gesamt ergibt sich aus der in Tabelle 3-20 dargestellten Kalkulation. Alle Kostenangaben sind auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Tabelle 3-21 gibt eine Übersicht zu den Jahrestherapiekosten für die repräsentativ bei Patienten mit CF im Rahmen der BST eingesetzten Medikamente. In Tabelle 3-19 werden jedoch nicht deren Kosten aufgeführt, sondern die Spannweite der aus Literaturangaben entnommenen mittleren Jahrestherapiekosten für BST insgesamt, da die Zusammensetzung und Intensität der BST patientenindividuell stark unterschiedlich sein kann (Begründung und Diskussion der relevanten Literaturangaben im Text unter Tabelle 3-21).

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

Rechenschritt	Ergebnis in Euro
Lumacaftor/Ivacaftor	
Kosten für eine Packung à 56 Beutel nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	11.713
Jahrestherapiekosten für 1 Patient (13,04 Packungen x 11.713 €)	152.687,32
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Jahrestherapiekosten bei 1 Patient, minimal: (0,25€ + 0,25€ + 16,41€)	16,91€
Jahrestherapiekosten bei 1 Patient, maximal: (1,25€ + 1,25€ + 32,82€)	35,32€
Spanne bei 1 Patient	16,91€ – 35,32€
Jahrestherapiekosten bei 212 Patienten, minimal: 212 x (0,25€ + 0,25€ + 16,41€)	3.584,92€
Jahrestherapiekosten bei 212 Patienten, maximal: 212 x (1,25€ + 1,25€ + 32,82€)	7.487,84€
Spanne bei 212 Patienten	3.584,92€ – 7.487,84€
Summe	
Gesamte Jahrestherapiekosten bei 1 Patient inkl. zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	152.704,23 – 152.722,64
Gesamte Jahrestherapiekosten bei 212 Patienten inkl. zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	32.373.296,76 – 32.377.199,68

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Tobramycin (GERNEBCIN, Infectopharm)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.914,48	1.041.869,76
Colistin (COLISTIN CF)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10.933,71 – 32.801,12	2.317.946,52 – 6.953.837,44
Dornase alfa (Pulmozyme [®])	CF-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC > 40% des Normalwertes	13.039,5	2.764.374
Hypertone Natriumchlorid-Lösung (MucoClear [®] 6%)	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	608,09 - 1.216,18	128.915,08 – 257.830,16
Pankreatin (Pankreatin 10.000 Laves [®] Mikro)	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.	448,29 - 896,59	95.037,48 – 190.077,08
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppe vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt wird.			

Die BST 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 BST 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 mittlere Jahresgesamtkosten der medikamentösen Behandlung der CF in Höhe von 14.884 € bis 23.815 € ermittelt, wobei sich die höheren mittleren Kosten bei Patienten mit bakterieller Besiedlung der Lunge ergeben (11). Für Kinder und Jugendliche (im Alter von 0 bis 17 Jahren) ergeben sich mittlere Jahrestherapiekosten für die medikamentöse Behandlung von um die 10.000 €, diese schwanken in Abhängigkeit von vorhandener Pankreasinsuffizienz und der bakteriellen Besiedlung der Lunge (11). Es wird

auch die Abhängigkeit der Jahrestherapiekosten von der Lungenfunktion aufgezeigt, wobei Kinder/Jugendliche – entsprechend diesem Altersbereich - bei einem FEV₁ von $\geq 80\%$ des Normwertes mit ca. 19.000 € mittleren Jahrestherapiekosten (Angabe aus Grafik abgelesen) noch am niedrigsten liegen (11). Jedoch ist dies das für die vorliegende Indikationserweiterung am besten zutreffenden Patienten-Charakteristikum.

Einer Studie von Baltin et al. (2010) zufolge ergeben sich mittlere jährliche Gesamtkosten der medikamentösen CF-Behandlung von 17.219 €, inklusive einer i.v. Therapie mit Antibiotika von 21.782 €. Diese Daten wurden anhand von 124 CF-Patienten am Universitätsklinikum Frankfurt im Jahr 2007 erhoben (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). Hier ist zu beachten, dass es sich um im Krankenhaus entstandene Arzneimittelkosten handelt. Auch in dieser Arbeit zeigt sich eine starke Abhängigkeit der mittleren Jahrestherapiekosten für Arzneimittel vom Schweregrad der Erkrankung: hier ergibt sich eine Spannweite von im Mittel 13.032 € (leicht erkrankte Patienten) bis 46.146 € bei schwer erkrankten Patienten (13).

Aus einer neuerer europaweiten Übersichtsarbeit (Datenerhebung 2011 bis 2013) ergeben sich mittlere Jahrestherapiekosten für Arzneimittel speziell für 54 Kindern mit CF aus Deutschland (mittleres Alter 8,7 Jahre) von 10.778 € (14). Hierbei ist zu beachten, dass dies per Fragebogen erhobene Kosten sind und bei fehlenden Angaben zur Dosis oder Applikationsdauer wurden Annahmen getroffen, die zu den jeweils niedrigsten Kosten führen (14).

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. Auf die intrinsischen Abhängigkeiten vom Schweregrad der CF und Begleiterkrankungen wurde bereits hingewiesen. Es ist auch zu beachten, wie die Kosten selbst erhoben wurden (Befragung oder Patientenakten). Zudem bestehen keine einheitlichen Behandlungsdauern, sondern diese lassen sich lediglich als Mittelwert anhand des Jahresdurchschnittsverbrauchs darstellen. Da die Arzneimittelkosten von daher von Natur aus sehr variabel sind, werden die Jahrestherapiekosten für die BST als Spannweiten dargestellt.

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 CF-Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation kein mit Lumacaftor/Ivacaftor vergleichbares, kausal wirksames 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 VX15-809-115 bei 5% der Patienten in dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm auf (15). Da es sich bei der Studie um eine bezüglich der Kriterien und Maßnahmen wenig restriktive nicht-randomisierte einarmige Studie handelte, kann davon ausgegangen werden, dass auch im Versorgungsalltag Behandlungsabbrüche in ungefähr dieser relativen Häufigkeit vorkommen können.

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 aktuellen deutschen SmPC zu Orkambi® entnommen.

Die Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2018) sowie die Fach- und Gebrauchsinformationen der jeweiligen Präparate (2-6) wurden herangezogen, um folgende Informationen über die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor sowie den Vertretern der BST 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 (8). Dieses Dokument diente als Grundlage für die Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs der einzelnen Vertreter der BST.

Der Beschreibung der Behandlungskosten von Patienten mit CF liegen Studien zugrunde, die sich aus einer älteren und einer aktualisierenden, unsystematischen Literatursuche im August 2018 ergaben. Das Resultat dieser Suche waren insgesamt 144 Treffer, aus denen diejenigen ausgeschlossen wurden, die sich nicht mit der Erfassung von Medikamentenkosten in Deutschland befassten und deren Erhebungszeitraum der Kosten mehr als 15 Jahre zurück lag. Es verbleiben die in Abschnitt 3.3.5 zitierten relevanten Arbeiten.

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. 2018.
2. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. 2017. Fachinformation zu GERNEBCIN 40 mg/1 ml und GERNEBCIN 80 mg/2 ml; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012932> [Zugriff am: 05.12.2018].
3. Arzneimittel, N, GmbH & Co. KG. 2014. Fachinformation zu Pankreatin 10.000 Laves® Mikro; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009300> [Zugriff am: 04.12.2018].
4. Pari Pharma GmbH. 2018. Gebrauchsanweisung zu MucoClear® 6%; Abrufbar unter: https://www.pari.com/fileadmin/user_upload/PARI.com_DE/Doc/de/IFU/077D0009-G-10spr-IFU-PARI-MucoClear6.pdf [Zugriff am: 05.12.2018].
5. Roche Pharma AG. 2017. Fachinformation zu Pulmozyme®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006640> [Zugriff am: 05.12.2018].
6. Teva GmbH. 2017. Fachinformation zu Colistin CF; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/009347#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0> [Zugriff am: 05.12.2018].
7. 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. 2014.
8. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. 2018.
9. Baumann, U, Stocklossa, C, Greiner, W, von der Schulenburg, JM, von der Hardt, H. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2003;2(2):84-90.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2018.
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. Chevreur, K, Michel, M, Brigham, KB, Lopez-Bastida, J, Linertova, R, Oliva-Moreno, J, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe. Eur J Health Econ. 2016;17 Suppl 1:7-18.
15. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Complete Study Report (CSR) of study VX15-809-115. 2018.

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 sind der Fachinformation (SmPC deutsch) für Orkambi entnommen (1):

4.1 Anwendungsgebiete

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 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 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Tabelle 1 der Fachinformation zu entnehmen.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Orkambi bei Patienten ab 2 Jahren

Alter	Orkambi-Dosis	Gesamttagedosis
2 bis 5 Jahre, mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg	Ein Beutel Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 200 mg/ Ivacaftor 250 mg
2 bis 5 Jahre, mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr	Ein Beutel Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 300 mg/ Ivacaftor 376 mg
6 Jahre oder älter	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Orkambi Tabletten	

Orkambi sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine fetthaltige Zwischenmahlzeit 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 einen Beutel jeden zweiten Tag (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr) 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 einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr). Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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 Tabelle 2 der Fachinformation.

Tabelle 2: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Einschränkung der Leberfunktion	Dosisanpassung	Gesamttagesdosis
Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>300 mg Lumacaftor + 376 mg Ivacaftor</p>
Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	1 Beutel jeden Morgen und 1 Beutel am Abend an jedem zweiten Tag	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>Tag 1: 200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor</p> <p>Tag 2: 100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>Tag 1: 300 mg Lumacaftor + 376 mg Ivacaftor</p> <p>Tag 2: 150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor</p>

Einschränkung der Leberfunktion	Dosisanpassung	Gesamttagesdosis
Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)	1 Beutel pro Tag oder weniger häufig	<p><i>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</i></p> <p><i>100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor</i></p> <p><i>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</i></p> <p><i>150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor</i></p>

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der gesamte Inhalt jedes Beutels Granulat ist mit einem Teelöffel (5 ml) einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und vollständig zu verzehren. Beispiele für altersgerechte weiche Speisen oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst, aromatisierter Joghurt, Milch oder Fruchtsaft. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Die Mischung ist nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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. Schwerwiegende respiratorische Ereignisse wurden häufiger bei Patienten mit einem FEV1 < 40 Prozent des Sollwerts (percent predicted FEV1, ppFEV1) beobachtet und können zum Absetzen des Arzneimittels führen. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einem ppFEV1 < 40 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 Lumacaftor/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 Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung wurde über eine Verschlechterung der Leberfunktion berichtet. Bei CF-Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose und portaler Hypertonie, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über eine Dekompensation der Leberfunktion, einschließlich Leberversagen mit tödlichem Verlauf, 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 (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Hepatobiliäre Ereignisse

Bei CF-Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurden häufig Transaminasenanstiege berichtet. In einigen Fällen ging dieser Anstieg mit einem Anstieg des

Gesamtserumbilirubinspiegels einher. Transaminasenanstiege wurden häufiger bei pädiatrischen Patienten beobachtet als bei erwachsenen Patienten. In den verschiedenen pädiatrischen Alterskohorten wurden Transaminasenanstiege bei den 2 bis 5 Jahre alten Patienten häufiger beobachtet als bei den 6- bis 11-Jährigen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 5.2 der Fachinformation).

Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor und einer 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.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auf der Grundlage der Exposition und der angezeigten Dosen wird das Wechselwirkungsprofil für alle Stärken und pharmazeutischen Darreichungsformen als gleich angesehen.

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 Abschnitte 4.2 und 4.4 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** der Fachinformation aufgeführt. Die in Tabelle 3 aufgeführten Informationen stammen hauptsächlich aus In-vitro-Studien. Die in Tabelle 3 unter „Klinische Anmerkung“ aufgeführten Empfehlungen basieren auf Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien, klinischer Relevanz oder aufgrund von Ausscheidungswegen vorhergesagten Wechselwirkungen. Arzneimittelwechselwirkungen mit der größten klinischen Relevanz sind zuoberst aufgeführt.

Tabelle 3: Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln – Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Begleitarzneimittel mit der höchsten klinischen Relevanz		
Antiallergika:		
Montelukast	↔ LUM, IVA ↓ Montelukast Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C8/2C9 durch LUM	Es wird keine Dosisanpassung für Montelukast empfohlen. Eine angemessene klinische Überwachung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lumacaftor/Ivacaftor vorzunehmen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Montelukast reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Fexofenadin	↔ LUM, IVA ↑ oder ↓ Fexofenadin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Eine Dosisanpassung von Fexofenadin kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Fexofenadin verändern.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Antibiotika: Clarithromycin, Telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Clarithromycin, Telithromycin	Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen, wenn mit der Gabe von Clarithromycin oder Telithromycin begonnen wird.
	↓ Clarithromycin, Telithromycin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Wird mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die Clarithromycin oder Telithromycin einnehmen, ist die Dosis von Lumacaftor/Ivacaftor in der ersten Behandlungswoche auf einen Beutel täglich zu reduzieren. Eine Alternative zu diesen Antibiotika, wie z. B. Azithromycin, ist in Betracht zu ziehen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber Clarithromycin und Telithromycin reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Erythromycin	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Erythromycin	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Erythromycin wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.
	↓ Erythromycin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Eine Alternative zu Erythromycin, wie z. B. Azithromycin, ist in Betracht zu ziehen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Erythromycin reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.

Arzneimittelklasse des Begleitarszneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Antiepileptika:		
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch diese Antiepileptika	
	↓ Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Antiepileptika wird nicht empfohlen. Die Ivacaftor- und Antiepileptika-Expositionen können signifikant verringert sein, was die Wirksamkeit beider Wirkstoffe reduzieren wird.
Antimykotika:		
Itraconazol*, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch diese Antimykotika	Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen, wenn mit der Gabe dieser Antimykotika begonnen wird.
	↓ Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Wird mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die diese Antimykotika einnehmen, ist die Dosis von Lumacaftor/Ivacaftor in der ersten Behandlungswoche auf einen Beutel täglich zu reduzieren.
	↓ Posaconazol Aufgrund der Induktion von UGT durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Antimykotika wird nicht empfohlen. Die Patienten sollten bezüglich eines Durchbruchs einer Pilzinfektion engmaschig überwacht werden, wenn derartige Arzneimittel erforderlich sind. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber diesen Antimykotika reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Fluconazol	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.
	↓ Fluconazol Aufgrund der Induktion durch LUM; Fluconazol wird vor allem renal in unveränderter Form ausgeschieden; bei starken Induktoren wurde jedoch eine geringfügige Abnahme der Fluconazol-Exposition beobachtet	Eine höhere Dosis von Fluconazol kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Fluconazol reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Antiphlogistika:		
Ibuprofen	↔ LUM, IVA ↓ Ibuprofen Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C8/2C9 durch LUM	Eine höhere Dosis von Ibuprofen kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Ibuprofen reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Arzneimittel gegen Mykobakterien: Rifabutin, Rifampicin*, Rifapentin	<p>↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch Arzneimittel gegen Mykobakterien</p> <p>↓ Rifabutin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM</p> <p>↔ Rifampicin, Rifapentin</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Arzneimitteln gegen Mykobakterien wird nicht empfohlen. Die Ivacaftor-Exposition wird dadurch verringert, was die Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor reduziert.</p> <p>Eine höhere Dosis von Rifabutin kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Rifabutin reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.</p>
Benzodiazepine: Midazolam, Triazolam	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ Midazolam, Triazolam Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Benzodiazepinen wird nicht empfohlen. Lumacaftor/Ivacaftor wird die Exposition gegenüber Midazolam und Triazolam reduzieren, was deren Wirksamkeit verringert.</p>
Hormonale Kontrazeptiva: Ethinylestradiol, Norethisteron und andere Gestagene	<p>↓ Ethinylestradiol, Norethisteron und andere Gestagene</p> <p>Aufgrund der Induktion von CYP3A/UGT durch LUM</p>	<p>Hormonale Kontrazeptiva einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler und implantierbarer Formulierungen sind bei Gabe zusammen mit Lumacaftor/Ivacaftor nicht als verlässlich wirksame Verhütungsmethode anzusehen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber hormonalen Kontrazeptiva reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.</p>

Arzneimittelklasse des Begleitarszneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Immunsuppressiva: Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus (eingesetzt nach Organtransplantation)	↔ LUM, IVA ↓ Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Immunsuppressiva wird nicht empfohlen. Lumacaftor/Ivacaftor wird die Exposition gegenüber diesen Immunsuppressiva reduzieren, was die Wirksamkeit dieser Immunsuppressiva verringern kann. Die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei organtransplantierten Patienten wurde nicht untersucht.
Protonenpumpenhemmer: Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C19 durch LUM	Eine höhere Dosis dieser Protonenpumpenhemmer kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber diesen Protonenpumpenhemmern reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Phytotherapeutika: Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch Johanniskraut	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Johanniskraut wird nicht empfohlen. Die Ivacaftor-Exposition wird dadurch verringert, was die Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor reduzieren kann.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Sonstige Begleitarzneimittel mit klinischer Relevanz		
Antiarrhythmika:		
Digoxin	↔ LUM, IVA ↑ oder ↓ Digoxin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Die Serumkonzentration von Digoxin ist zu überwachen und die Dosis zu titrieren, um den gewünschten klinischen Effekt zu erhalten. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Digoxin verändern.
Antikoagulantien:		
Dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ oder ↓ Dabigatran Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Eine angemessene klinische Überwachung sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Lumacaftor/Ivacaftor vorgenommen werden. Eine Dosisanpassung von Dabigatran kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Dabigatran verändern.
Warfarin	↔ LUM, IVA ↑ oder ↓ Warfarin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von CYP2C9 durch LUM	Die International Normalised Ratio (INR) ist zu überwachen, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Warfarin mit Lumacaftor/Ivacaftor erforderlich ist. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Warfarin verändern.
Antidepressiva:		
<i>Citalopram, Escitalopram, Sertralin</i>	↔ LUM, IVA ↓ Citalopram, Escitalopram, Sertralin Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C19 durch LUM	Eine höhere Dosis dieser Antidepressiva kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber diesen Antidepressiva reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.

Arzneimittelklasse des Begleitarszneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
<i>Bupropion</i>	↔ LUM, IVA ↓ Bupropion Aufgrund der Induktion von CYP2B6 durch LUM	Eine höhere Dosis von Bupropion kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Bupropion reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Kortikosteroide, systemische: Methylprednisolon, Prednison	↔ LUM, IVA ↓ Methylprednisolon, Prednison Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Eine höhere Dosis dieser systemischen Kortikosteroide kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber Methylprednisolon und Prednison reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
H2-Blocker: Ranitidin	↔ LUM, IVA ↑ oder ↓ Ranitidin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Eine Dosisanpassung von Ranitidin kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Ranitidin verändern.
Orale Hypoglykämika: Repaglinid	↔ LUM, IVA ↓ Repaglinid Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C8 durch LUM	Eine höhere Dosis von Repaglinid kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Repaglinid reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.

Hinweis: ↑ = Zunahme, ↓ = Abnahme, ↔ = keine Veränderung; LUM = Lumacaftor; IVA = Ivacaftor.

* Basierend auf klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen. Alle anderen aufgezeigten Arzneimittelwechselwirkungen sind vorhergesagte Wechselwirkungen.

Falsch positive Urintests auf THC

Es liegen Berichte vor, wonach es bei Patienten, die Orkambi erhalten, zu falsch positiven Ergebnissen bei Urin-Screeningtests auf Tetrahydrocannabinol (THC) kam. Zur Verifizierung der Ergebnisse soll eine alternative Testmethode in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 mütterseitig 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 zeigen, 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 ≤ 100 mg/kg/Tag wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

4.7 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 (2) 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 Pharmakovigilanz-Aktivitäten 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
<p>Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) Der Antragsteller soll eine 5-jährige Langzeit-Beobachtungsstudie mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose nach einem 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.</p>	<p>Studienabschlussbericht: Dezember 2021</p>
<p>Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES) Auf der Grundlage eines vereinbarten Prüfplans soll der Antragsteller eine Langzeitstudie zur Wirksamkeit durchführen, zum Vergleich der Krankheitsprogression bei Kindern mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und bei Beginn der Orkambi-Behandlung 2 bis 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer mitgeführten merkmalsgleichen Kohorte von Kindern mit CF, die noch nie mit Orkambi behandelt wurden, zusätzlich zu einer longitudinalen historischen Kohorte.</p>	<p>Zwischenbericht: Dezember 2022</p> <p>Abschlussbericht: Dezember 2025</p>

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.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in der folgenden Tabelle 3-22. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurde dem EU-Risk-Management-Plan für Orkambi® entnommen (3).

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Respiratorische Ereignisse	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (hier werden Hinweise zum zusätzlichen Monitoring von Patienten mit FEV ₁ < 40 % gegeben) und 4.8 der Fachinformation sowie im Beipackzettel, Abschnitt 2 und 4 bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	Durchführung der Studien 110 und 116
Erhöhter Blutdruck	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie im Beipackzettel, Abschnitt 2 und 4 bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	Durchführung der Studien 108 (PASS), 110 und 116
Hepatobiliäre Ereignisse	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 der Fachinformation und dem Beipackzettel Abschnitt 2 – darin Hinweise zum Monitoring von Leberfunktionstests – gegeben. Ebenfalls im Abschnitt 4.4 der Fachinformation werden Empfehlungen zur Abschätzung des Nutzen-Risiko-	Durchführung der Studien 108 (PASS),

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Verhältnisses bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung vor dem Beginn der LUM/IVA-Behandlung gegeben. In den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.2 (und dem Beipackzettel Abschnitt 3) werden Hinweise zur Dosis-Anpassung in Abhängigkeit der Schwere der Lebererkrankungen gegeben. Weitere Angaben finden sich im Abschnitt 4.8 der Fachinformation und in Abschnitt 4 des Beipackzettels</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	110 und 116
Wichtige potentielle Risiken		
<p>Begleitende Behandlung von Lumacaftor/Ivacaftor mit starken CYP3A-Inhibitoren oder – Induktoren</p>	<p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation bereitgestellt. Darin werden Hinweise zur Dosisreduktion gegeben, falls Orkambi gestartet oder wieder-aufgenommen wird, während starke CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden.</p> <p>In den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation sowie im Beipackzettel, Abschnitt 2, werden Hinweise zu einer möglichen Reduktion der Exposition mit Lumacaftor oder Ivacaftor gegeben, falls eine Begleitbehandlung mit bestimmten CYP3-Substraten erfolgt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	keine
<p>Begleitende Behandlung von Lumacaftor/Ivacaftor mit sensitiven CYP3A-Substraten und CYP3A-Substraten mit einem engen therapeutischen Index</p>	<p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation bereitgestellt. Darin werden Hinweise gegeben, dass die begleitende Behandlung mit bestimmten CYP3A-Substraten nicht empfohlen ist.</p> <p>Außerdem werden im Abschnitt 4.5 der Fachinformation sowie im Beipackzettel, Abschnitt 2, Hinweise zu einer möglichen Reduktion der Exposition mit Lumacaftor oder Ivacaftor gegeben, falls eine Begleitbehandlung mit bestimmten CYP3-Substraten erfolgt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	keine
<p>Katarakt</p>	<p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 und 5.3 der Fachinformation, sowie im Abschnitt 2 des Beipackzettels zur Durchführung von ophthalmologischen Untersuchungen bei pädiatrischen Patienten zu Baseline und Follow-up gegeben.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	Durchführung der Studien 110 und 116

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Kardiale Arrhythmien	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 5.3 der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	Durchführung der Studien 108 (PASS), 110 und 116
Off-label-Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren und bei Patienten die keine homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.1 und dem Beipackzettel, Abschnitt 1 (hier ist die Indikation für Orkambi beschrieben) und in Abschnitt 4.2 (Hinweise zur Genotypisierung) gegeben. In Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 des Beipackzettels werden Hinweise gegeben, dass Orkambi nicht von Patienten mit CF und bestimmten Genotypen eingenommen werden soll. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	Durchführung der Studie 108 (PASS)
Fehlende Informationen		
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 des Beipackzettels gegeben. Darin werden Hinweise zur Anwendung von Orkambi während der Schwangerschaft und Stillzeit gegeben. Siehe außerdem Abschnitt 5.3 der Fachinformation. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament. Ein Schwangerschafts Follow up-Formular ist auszufüllen.	Durchführung der Studie 108 (PASS)
Patienten mit einem FEV ₁ von < 40 % des Normwertes	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Darin werden Hinweise zum zusätzlichen Monitoring von Patienten mit einem FEV ₁ < 40 % während der Initiierung der Therapie gegeben. Siehe weiterhin Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	Durchführung der Studie 108 (PASS)
Langzeit-Sicherheit	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	Durchführung der Studien 108 (PASS), 110 und 116

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Sicherheit bei Patienten mit Herzerkrankungen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 5.3 der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	Durchführung der Studie 108 (PASS)
Anwendung bei Patienten nach Organtransplantation	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 der Fachinformation und im Abschnitt 2 des Beipackzettels gegeben, darin wird darauf hingewiesen, dass Orkambi bei diesen Patienten nicht empfohlen ist. Im Abschnitt 4.5 der Fachinformation sowie im Abschnitt 2 des Beipackzettels ist eine Liste von Immunsuppressiva gegeben (zur Gabe nach Organtransplantation), deren begleitende Anwendung mit Orkambi nicht empfohlen ist. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	Durchführung der Studie 108 (PASS)
Klinische Relevanz einer Abnahme der Herzfrequenz	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 5.1 der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	Durchführung der Studien 110 und 116
Auswirkungen von Lumacaftor/Ivacaftor auf P-gp-Substrate	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.5 der Fachinformation und Abschnitt 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Darin wird beschrieben, dass bei Begleitmedikation mit P-gp-Substraten, wie Digoxin, Vorsicht geboten ist und es werden geeignete Dosisanpassungen beschrieben. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Klinische Relevanz des Interaktionspotentials zwischen Transportern und Lumacaftor und/oder Ivacaftor	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.5 und 5.2 der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Potentielles Umweltrisiko	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 6.6 der Fachinformation und Abschnitt 5 des Beipackzettels bereitgestellt. Darin werden Hinweise gegeben, Orkambi	Durchführung nicht-klinischer Umweltrisikobewertungs-Studien

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	entsprechend lokaler Anforderungen zu entsorgen. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Orkambi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der SmPC zu Orkambi (deutsch) (1),
- dem EPAR zu Orkambi (2),
- dem EU-Risk Management-Plan zu Orkambi (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. 2018.
2. European Medicines Agency. CHMP assessment report on an extension of marketing authorisation including an extension of indication (EPAR). 2018.
3. Vertex Pharmaceuticals. EU Risk Management Plan Lumacaftor/Ivacaftor, Version 5.4. 2018.