

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 A

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 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	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	66
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	66
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	67
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	13
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF	17
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF	20
Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2017 (berichtete Werte) und von 2018 bis 2023 (Extrapolation)	25
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten ≥ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	28
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	29
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-9: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten	39
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	46
Tabelle 3-15: 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)	47
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	48
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Kalydeco®	63
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathophysiologie der zystischen Fibrose in den Atemwegen.....	12
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del im CFTR-Protein.....	14
Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen der CF	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	<i>ATP Binding Cassette</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBAVD	kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (<i>congenital bilateral aplasia of vas deferens</i>)
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CF	Zystische Fibrose (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFLD	<i>Cystic Fibrosis-associated Liver Disease</i>
CFRD	<i>Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CI	Konfidenzintervall (<i>confidence interval</i>)
CT	Computertomographie
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DIOS	Distales Darmverschluss-Syndrom
E	Einheiten
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
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
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
IE	Internationale Einheiten
IU	<i>International Unit</i>
IVA	Ivacaftor
LCI	<i>lung clearance index</i>
Mg	Milligramm
msr. Hartkps	Magensaftresistente Hartkapseln
NA	Nicht verfügbar (<i>not applicable</i>)
NaCl	Natriumchlorid
Pex	Pulmonale Exazerbationen
Ph. Eur.-Einheiten	Europäisches Arzneibuch Einheiten
PK	Pharmakokinetik
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
UK CFR	<i>United Kingdom Cystic Fibrosis Registry</i>
US CFFPR	<i>United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i>
WiDO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die vorliegende Nutzenbewertung von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) bezieht sich auf die Behandlung der zystischen Fibrose (*cystic fibrosis*, CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Anwendungsgebiet A) (1).

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU werden erfüllt. Hierdurch sind Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor als Medikamente zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (2, 3). Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Da Ivacaftor jedoch für die Kalendermonate Januar 2018 bis Dezember 2018 den Schwellenwert von 50 Mio. € Umsatz auf Basis der Apothekenverkaufspreise einschließlich Umsatzsteuer überschritten hat (4), entfallen die genannten Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den G-BA vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor somit den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V (4).

Zur Darstellung der Evidenz von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del) wird im Modul 4 A dieses Nutzendossiers (Anwendungsgebiet A) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Lumacaftor/Ivacaftor herangezogen. Diese Kombination hat bereits die Nutzenbewertung durchlaufen und einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt bekommen (5). Diese zVT wird – ebenso wie das zu bewertende Kombinations-Arzneimittel Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) – zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie (*best supportive care*, BSC) angewandt und auch so in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen.

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 09. August 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer 2017-B-086) (6). Darin wurde u.a. das Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) erörtert. Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet A folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: Für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor. Alle in den Studien eingeschlossen Patienten sollen darüber hinaus die bestmögliche symptomatische Therapie zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erhalten (*Best Supportive Care*, BSC) (6).

Vertex Pharmaceuticals folgt der vom G-BA bestimmten zVT.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Informationen zum Anwendungsgebiet von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) wurden der Fachinformation entnommen (1). Die Angaben zum Status des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurden der EMA-Homepage entnommen (2, 3).

Alle Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom G-BA zitiert (6). Die Angaben zur Einreichung eines Volldossiers nach Überschreitung des Umsatzschwellenwertes für Arzneimittel für seltene Leiden wurden dem Aufforderungsschreiben des G-BA entnommen (4).

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. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 2019. Fachinformation zu Kalydeco®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527> [Zugriff am: 04.06.2019].
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008.
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®). 2019.
5. 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.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (2017-B-086). 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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 aktuell mit 6.106 angegeben. Knapp die Hälfte der CF-Patienten (46,8%) sind homozygot für die F508del-Mutation (2).

Pathophysiologie der CF

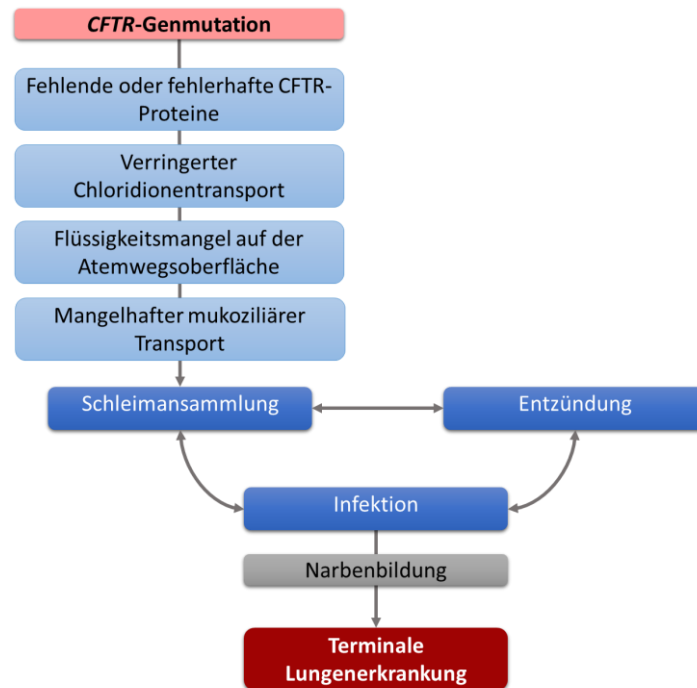
Die CF wird durch Defekte im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) Protein verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen. Das CFTR-Gen codiert ein Protein aus 1.480 Aminosäuren und stellt einen durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) regulierten Chlorid-Kanal aus der Klasse der ABC-Transporter dar (3). Das CFTR-Protein ist für den Ionenaustausch in der Zellmembran mitverantwortlich. Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt (4, 5). Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (6, 7). Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu einem unzureichenden Transport von Chloridionen und es kommt zu pathologischen Veränderungen und zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe wie Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane (7, 8).

Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über den CFTR-Kanal aus den Epithelzellen sezerniert. Im Extrazellulärraum sind Chloridionen für das Bilden eines dünnen, salzigen Flüssigkeitsfilm notwendig. Bei CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle sezerniert werden. Dadurch ist außerhalb der Zelle weniger Salz vorhanden und durch den entstehenden osmotischen Druck wird dem Extrazellulärraum Wasser entzogen. Der Flüssigkeitsfilm außerhalb der Zelle wird dadurch trockener, verfestigt sich und wird zu zähem Schleim, der die physiologische Funktion der betroffenen Organe beeinträchtigt und einen Nährboden für die Besiedelung mit Bakterien bildet, wodurch es zu Entzündungen kommt. Die wiederkehrenden bzw. chronischen Entzündungen und Infektionen führen zu

einer Vernarbung und Fibrosierung der Lunge. Die dadurch zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der Mukoviszidose (9).

In Abbildung 3-1 ist schematisch die Kaskade der pathologischen Prozesse der zystischen Fibrose am Beispiel der Lunge dargestellt.

Abbildung 3-1: Pathophysiologie der zystischen Fibrose in den Atemwegen



Quelle: (9)

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2.068 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (10, 11), von denen aktuell 346 als krankheitsverursachend eingeschätzt (12) und die auf Basis ihrer Wirkung auf das CFTR-Protein in 6 verschiedenen Mutationsklassen zusammengefasst werden (11, 13). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports an Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein vollständiges Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein an die Zelloberfläche. Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Für Klassifikationssysteme, die 5 Klassen beschreiben sind die

Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit schwereren, die Klassen IV-VI mit milderen Verläufen assoziiert (14). In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

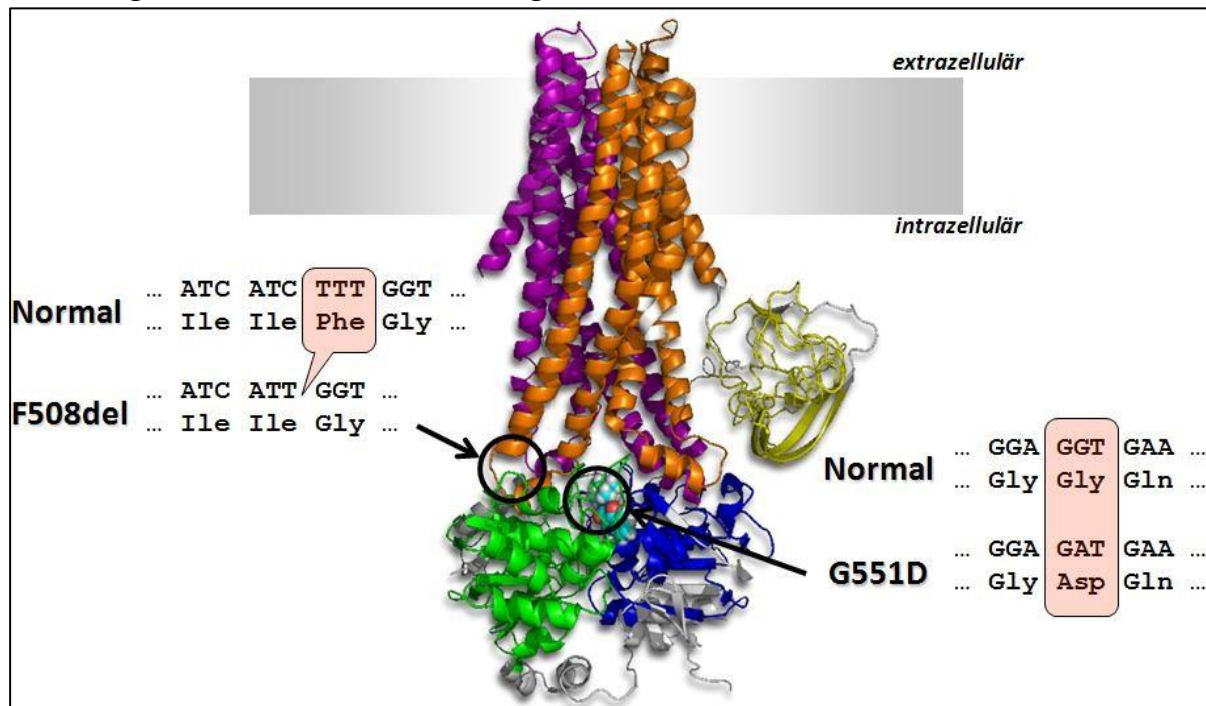
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

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 Öffnungswahrscheinlichkeit 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: (11, 15)

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 (Abbildung 3-2). Dieses Protein wird bei der Faltung im Endoplasmatischen Retikulum nicht weiter verarbeitet, sondern an Ubiquitin gebunden und anschließend durch Proteasen abgebaut. Entsprechend wird die F508del-Mutation in die Klasse II der CFTR-Mutationen eingeordnet.

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



Quelle: modifiziert nach (16)

Wenn das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch erreicht, ist es nur eingeschränkt funktionsfähig. Das mutationsbedingt fehlerhafte Protein ist instabil und weist gleichzeitig einen Gating-Defekt auf. Dies führt zu einer verringerten Öffnungswahrscheinlichkeit der in deutlich verringerter Anzahl vorhandenen Chloridkanäle (11). Letztendlich wird das CFTR-Protein in zu geringer Menge, mit Instabilität und reduzierter Öffnungswahrscheinlichkeit auf der Zelloberfläche exprimiert, so dass der Chloridtransport nur sehr 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 wiederum zur Mangelfunktion und zum Funktionsausfall der entsprechenden Organe führen können (7).

Klinisches Bild der zystischen Fibrose, insbesondere bei homozygoter F508del-Mutation

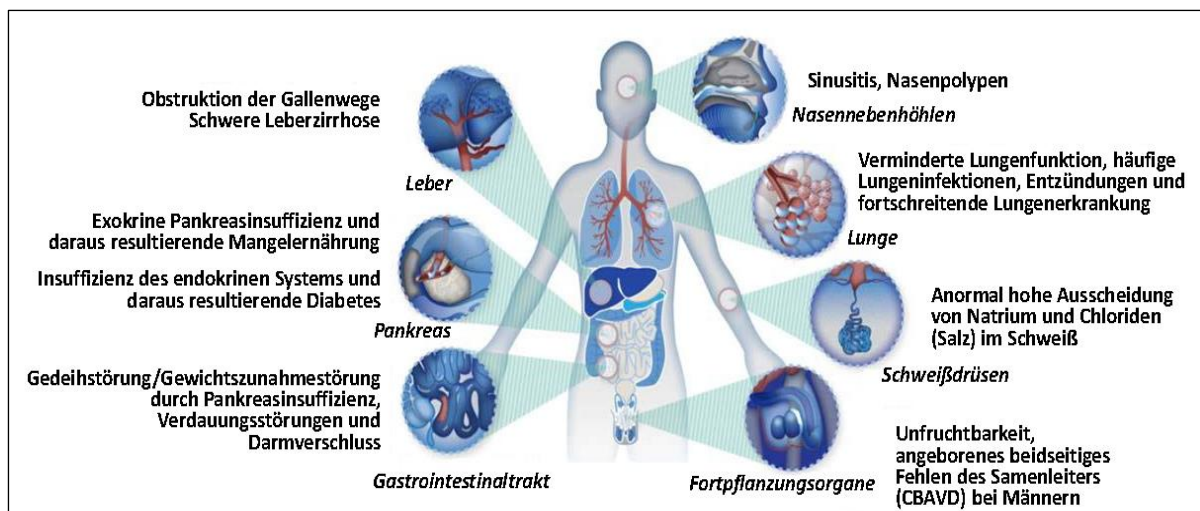
Die Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp. Das klinische Bild und der Krankheitsverlauf korrelieren vor allem mit dem Grad der Verringerung des Chloridtransports (17, 18).

Bei F508del homozygoten CF-Patienten weisen *alle* CFTR-Proteine einen mutationsbedingten Defekt auf. Es ist kein Allel vorhanden, von dem voll oder zumindest eingeschränkt funktionsfähige Proteine transkribiert werden können, um die fehlende

Funktion – zumindest teilweise – zu kompensieren. Daraus resultierend weisen diese Patienten typischerweise einen besonders schweren klinischen Krankheitsverlauf auf. Sie zeigen eine höhere Inzidenz für eine Pankreasinsuffizienz, höhere Chloridwerte im Schweiß und eine schnellere Krankheitsprogression als Patienten mit einer weniger beeinträchtigenden Mutation (19-22). Klinisch leiden diese Patienten unter einer schlechten körperlichen Entwicklung, rezidivierenden Atemwegsinfektionen, haben schlechte Lungenfunktionswerte und entwickeln eine frühe Pankreasinsuffizienz (19, 23).

CFTR wird im ganzen Körper exprimiert, sodass bei einem genetischen Defekt alle Organe betroffen sind. Die typischen klinischen Organmanifestationen und Symptome von CF sind in Abbildung 3-3 dargestellt.

Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen der CF



Quelle: Eigene Darstellung nach (4)

Die **Erkrankung der Lunge** ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Der zähflüssige Schleim bewirkt eine Obstruktion der Atemwege und er kann vom Flimmerepithel der Trachea und der Bronchien nicht mehr effizient aus der Lunge abtransportiert werden. Außerdem ist der zähflüssige Schleim ein guter Nährboden für verschiedene Krankheitserreger. In den Bronchien führt er zu chronischem Husten, Bronchiektasen, häufig wiederkehrenden Lungeninfekten und schweren Lungenentzündungen. Durch die häufigen und langwierigen Lungeninfekte kommt es zu einer Vernarbung der Gewebe des Respirationstraktes und der Lunge und letztendlich zu einer Lungeninsuffizienz mit chronischem Sauerstoffmangel und Atemnot (7).

Das Krankheitsbild von CF wird schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge und eine Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) dominiert (24, 25). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl von CF-Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar; es kommt bereits zu Bronchiektasen und dies wird häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung (*Air trapping*) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) (26-28). Trotz dieser strukturellen

Veränderungen ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig (24), die Lungenerkrankung ist also bereits manifestiert, bevor die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion abnimmt.

Bei vielen CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei die Häufigkeit der Infektionen mit dem Alter zunimmt. Bei den über 12-jährigen Patienten liegt die Besiedelungsrate bereits bei reichlich 30 % und steigt dann mit dem Alter bis auf ca. 65 % an. Im Durchschnitt liegt die Infektionshäufigkeit bei erwachsenen CF-Patienten bei ca. 60 % (29). Nach der Erstbesiedelung mit Bakterien kommt es allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Bei 11,3% der Kinder und Jugendlichen und 52,3% der Erwachsenen mindestens einmal jährlich eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* nachweisbar (2). 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 (7). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (30, 31). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (32). Sie sind daher mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (33) und einer frühen Mortalität assoziiert (34, 35).

Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen wesentlich die Lebensqualität und -erwartung von CF-Patienten (36). Ungefähr 90 % aller CF-Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf. Pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache (37).

Neben der fortschreitenden Erkrankung der Atemwege kommt es zu **extrapulmonalen Manifestationen**, die aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chloridionen durch das CFTR-Protein resultieren. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas (Pankreasinsuffizienz) sowie unphysiologische Hydratisierungsvorgänge im Gastrointestinaltrakt (38, 39), CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD) (40) und CF-assoziiierter Diabetes (CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (40, 41). 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
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85 % (42); bei F508del homozygoten Patienten >90 % (19, 43)	Säuglingsalter, Kindheit
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20 % (44, 45) Distales Darmverschluss-Syndrom (DIOS): 15 % (44)	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97 % (41)	Säuglingsalter
Lebererkrankung	27-35 % (46, 47)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5 %, Osteopenie: 38 % (48)	Jugend/Erwachsenenalter
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50 % im Alter von 30 Jahren (49)	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 (7)	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr

Im **Pankreas** bewirkt der zähflüssige Schleim eine Verstopfung der ausführenden Gänge, es kommt zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Dadurch können die für die Verdauung notwendigen Enzyme nicht oder in nur geringen Mengen bereitgestellt werden. Fehlen diese im Darm, werden Nahrungsbestandteile, wie zum Beispiel Fette, nicht mehr richtig aufgenommen. Die Folge sind Nährstoffmangel sowie Durchfall. Auf Dauer können sich Untergewicht und bei Kindern Wachstums- und Gedeihstörungen entwickeln. Durch die Veränderungen im Pankreas werden auch die endokrinen Drüsen geschädigt, so dass sich zusätzlich ein Diabetes mellitus entwickeln kann (7). Neuere Evidenz deutet darauf hin, dass CFTR auch in pankreatischen β -Zellen exprimiert wird und eine direktere Rolle in der Insulinausschüttung und der Entstehung von CFRD spielt (50).

Die pathophysiologische Veränderungen zeigen sich bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und setzen sich im Verlauf der Kindheit fort. 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 (7, 45). Bei über 80 % der CF-Patienten in Deutschland liegt eine exokrine **Pankreasinsuffizienz** vor, ungefähr 30 % aller CF-Patienten weisen leiden an CFLD (2). Die besonders schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind mit >90 % nahezu allesamt pankreasinsuffizient (19, 43).

Im **Magen-Darm-Trakt** kommt es – neben Verdauungsstörungen durch die Pankreasinsuffizienz – durch die Störungen der Wasser- und Salz-Regulation und dem fehlenden epithelialen Schleim in Dün- und Dickdarm zu einer Verdickung des

Darminhaltes, zur Verlängerung der Passagezeit und zur Störung der Darmmotorik. Das kann letztendlich zum distalen intestinalen Obstruktionssyndrom (DIOS) führen (7). Schon Kinder mit CF im Alter von 2 Jahren sind von Veränderungen der Darmflora und Entzündungen des Darmes betroffen (51), bereits bei Neugeborenen kommt es häufig zum Mekoniumileus (45, 52).

Des Weiteren sind bei einer Mutation im CFTR-Gen die **Fortpflanzungsorgane** von Frauen und Männern betroffen. Bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen, da der Spermientransport im weiblichen Genitaltrakt durch den zähen Schleim nur unzureichend erfolgt (53). 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)) (41). Dadurch bedingt tritt bei Männern mit Mutationen im CFTR-Gen häufiger eine Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) auf (54).

In der **Galle** sind durch den Defekt im CFTR-Protein die Fließfähigkeit und der Elektrolyt-Gehalt der Gallenflüssigkeit verändert, so dass es zur Obstruktion und Verstopfung der Gallengänge und zu einer Gallenstauung kommt und sich im weiteren Verlauf einer CF eine Zirrhose der Leber entwickeln kann (55). Das betrifft ungefähr 5-6% aller CF-Patienten in Deutschland (2).

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 (56). 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 (57). Eine **Gedeihstörung** mit verringertem BMI als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar (58). Der G-BA hat den BMI in früheren Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen und Lumacaftor/Ivacaftor bereits als wichtigen Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft (59-61).

Verringerte Lebenserwartung bei zystischer Fibrose, insbesondere bei homozygoter F508del-Mutation

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge (49). In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose (4). In Deutschland lag gemäß einer Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers für alle Patienten des Registers das mediane Alter im Todesfall im Jahr 2017 bei 32 Jahren. Die Haupttodesursachen waren

kardiopulmonale (75,0 %) und maligne Erkrankungen (4,2 %). In jeweils 8,3 % lagen andere oder unbekannte Ursachen vor. (2)

In den USA betrug 2008 das mediane vorhergesagte Überleben bei Patienten mit zystischer Fibrose ungeachtet der zugrundeliegenden Mutation 37,4 Jahre [95% CI (35,0; 40,1)] (62). Eine Auswertung des US-amerikanischen CF-Datenregisters CFFPR (*Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*) von Patienten, die 2010 geboren und diagnostiziert wurden, zeigte, dass Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen ein geringeres medianes vorhergesagtes Überleben von 37 Jahren (63) haben, verglichen mit 46 Jahren bei dem Durchschnitt aller CF-Patienten ohne homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen (63). 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 (64)), sind die Implikationen auch für das Gesundheitswesen besonders relevant.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor (Kalydeco®) in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) im hier relevanten Anwendungsgebiet A angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (65). Innerhalb des Anwendungsgebietes A bestehen keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen. Damit entspricht die Zielpopulation im Anwendungsgebiet A der Population der genannten Teilindikation für Kalydeco® (plus Symkevi®).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die CF-Symptome sind individuell sehr verschieden und unterscheiden sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind schwer betroffen (19-22). Diese leiden an einer schweren und progredienten Multi-System Organdysfunktion, die hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert (4, 66). Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten.

Derzeitige Therapieoptionen

Das primäre Ziel der derzeit verfügbaren Therapieoptionen der zystischen Fibrose ist, die mit CF assoziierten Symptome zu behandeln (*Best Supportive Care*). Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und pulmonalen Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten bei Pankreasinsuffizienz (67-69).

Für Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation im CFTR-Gen steht zudem die kausale Therapie mit dem Kombinationspräparat Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) zur Verfügung. Orkambi® gehört zur pharmazeutischen Klasse der CFTR-Modulatoren. Das Wirkprinzip beruht auf der direkten Veränderung und Modulation des mutationsbedingt geschädigten CFTR-Proteins: Lumacaftor ist ein CFTR-Korrektor, der intrazellulär die Faltung und den Transport fehlerhafter CFTR-Proteine verbessert und so die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran erhöht; Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der die Funktionalität der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine verbessert. In Summe bewirkt Orkambi®, dass eine größere Menge funktionaler CFTR-Proteine zur Verfügung steht und der Chloridtransport verbessert wird. Damit war Orkambi® bis zur Zulassung von Symkevi® (plus Kalydeco®) das einzige Medikament, dass bei hF508del Patienten zugelassen ist und sich direkt gegen die Ursache der Erkrankung richtet (70, 71).

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien gemäß der Leitlinien der *European Cystic Fibrosis Society* und der deutschen S3 Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ (69, 72) sowie die seit 2012 zugelassenen ursächlichen Therapien Ivacaftor (Kalydeco® (73)) und das seit 2015 zugelassene Kombinationspräparat aus Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® (71)). Die zitierten und hier relevanten Leitlinien sind beide aktualisiert worden, als Kalydeco® und Orkambi® noch keine Zulassung besaßen und daher dort noch nicht erwähnt sein konnten. In einer Übersichtsarbeit zu Diagnose und Therapie der CF aus 2017 (74) werden diese kausalen Therapieoptionen jedoch gewürdigt und es wird eingeschätzt, dass diese zusammen mit den symptomatischen Therapien die Grundlage für eine Verbesserung der Lebensperspektive der CF-Patienten bilden werden. Eine vergleichsweise geringe Zahl der empfohlenen symptomatischen medikamentösen Therapieoptionen verfügt über eine spezifische Zulassung bei CF: Lediglich Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam.

Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
Mit Indikation bei zystischer Fibrose		
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert	Tobramycin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
DNase, inhaliert	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme	Pankreatin, Pankreaslipase	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
CFTR-Potentiator	Ivacaftor	Der CFTR-Potentiator verbessert die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine (Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht) und verbessern somit den Chloridtransport
Festkombination eines CFTR-Potentiators mit einem CFTR-Korrektor -	Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor	Der CFTR-Modulator und der CFTR-Potentiator erhöhen sowohl die Anzahl bzw. verbessern die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine und erhöhen somit den Chloridtransport
Ohne Indikation bei zystischer Fibrose		
Bronchodilatoren (72, 75)	Salbutamolsulfat	β 2-adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert (76)	3-7 %-iges NaCl	Inhalierendes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika (77)	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika (78)	Azithromycin	Antibiotika / Entzündungshemmer
Corticosteroide, inhaliert	Beclomethason, Fluticason	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)
Sekretolytika	Ambroxol, Bromhexin, Acetylcystein	Schleimlösung

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 (79, 80). Die medikamentöse Kontrolle der Symptome muss dauerhaft und lebenslang erfolgen und nimmt täglich mehrere Stunden in Anspruch. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen stellt das einen erheblichen Eingriff in den Tagesablauf dar und wird so zu einer enormen physischen und psychischen Belastung. Die negativen Auswirkungen im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patienten wurden anhand der standardisierten und validierten *Short-Form* (SF)-Gesundheitsfragebögen

SF-36 und PF-50 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*health related quality of life*) nachgewiesen (81, 82). Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) (83), einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche die Lebensqualität von CF-Patienten reduzierende Faktoren (84). Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (85). Infolgedessen treten Depressionen bei CF-Patienten (85) und deren Pflegepersonen (86) konsistent häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung.

Zwar konnten diese Therapien die Lebenserwartung der CF-Patienten in den letzten Jahrzehnten erheblich steigern, dennoch liegt das Alter im Todesfall bei CF-Patienten derzeit im Median bei 27,5-35,1 Jahren (29, 87-89). In Deutschland beträgt das mediane Sterbealter der CF-Patienten aktuell 32 Jahre gemäß den aktuellen Angaben des Mukoviszidose Registers von 2017 (2). Heute geborene Kinder mit CF haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 40,0-50,9 Jahren (29, 87-89). Da diese Daten alle CF-Patienten einschließen, dürfte die Lebenserwartung konkret für die schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation eher noch geringer sein.

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung selbst und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der CF-Patienten, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen. Mit Orkambi® (Kombinationspräparat aus Lumacaftor/Ivacaftor) liegt im Anwendungsgebiet A bereits eine hocheffektive Therapie vor, der bereits vom G-BA ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert wurde (90). Jedoch stellt Orkambi® für einige Patienten, beispielsweise aufgrund der Verträglichkeit oder dem Interaktionspotential mit Begleitmedikationen, keine Option dar.

Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf

Mit der Kombination Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) steht für CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, neben Lumacaftor/Ivacaftor eine zweite kausale Therapie zur Verfügung. Grundsätzlich ist das Wirkprinzip beider Kombinationspräparate identisch:

Durch Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) - prinzipiell analog zu Lumacaftor/Ivacaftor - werden sowohl die Dichte als auch die Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast, und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert.

Im Vergleich zu Lumacaftor wurden für Tezacaftor vorteilhaftere pharmakokinetische Parameter (PK-Parameter) nachgewiesen, die auf eine verbesserte Verfügbarkeit in der Lunge hinweisen. Darüber hinaus führt Tezacaftor, im Gegensatz zu Lumacaftor, nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu

Arzneimittelwechselwirkungen (91). Das verbesserte Arzneimittelwechselwirkungsprofil erlaubt eine bessere Auswahl der Ko-Medikation (92, 93), insbesondere die uneingeschränkte Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva ist potentiell für eine große Patientenpopulation ein wichtiger Fortschritt. Die Wichtigkeit dieser Aspekte wurde bereits in der mündlichen Anhörung zu Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) durch klinische Experten vorgestellt und diskutiert (94).

Somit adressiert die Kombination aus Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor den therapeutischen Bedarf bei Patienten mit dieser schweren, bisher nicht heilbaren Erkrankung, da damit für diese Patienten eine weitere kausale, krankheitsmodulierende Therapie zur Verfügung steht, die in den Zulassungsstudien für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) und im Versorgungsalltag einen Trend zu besserer Verträglichkeit zeigt (95, 96). Insbesondere die Häufung respiratorischer Nebenwirkungen (Dyspnoe, Brustenge), die bereits in den Zulassungsstudien zu Orkambi® auftraten (97) und im Behandlungsalltag noch häufiger beobachtet wurden und teilweise zum Therapieabbruch führten (98-100), wurden für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) in den Zulassungsstudien nicht beobachtet.

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 bereits als valide Quelle in den Nutzenbewertungen zu Lumacaftor/Ivacaftor (101) und Ivacaftor (60) vom G-BA anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen. Ebenso wurde der analoge Bericht aus dem Jahre 2011 für die Nutzenbewertung von Ivacaftor vom G-BA als valide Quelle anerkannt (59). Die aktuelle Quelle (2) wurden daher für das vorliegende Dossier herangezogen.

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 46,8% aller registrierten und genotypisierten CF-Patienten in Deutschland.

Die Prävalenz-Angaben aus den Berichtsbänden des deutschen Mukoviszidose-Registers ab dem Berichtsjahr 2013 (erschienen 2016) unterscheiden sich deutlich von denen aus den

früheren Berichtsbänden bis inklusive dem Berichtsjahr 2012 (erschieden 2013, (29)). 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, erschienen 2018 (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 früheren Angabe der Zahl der Patienten, die mindestens einmal im Berichtsjahr 2012 in einem der CF-Zentren vorstellig wurden (29). Diese Zahl wurde für das Berichtsjahr 2012 mit 5.111 angegeben (29) und korrespondiert damit äußerst plausibel mit der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d.h. nach der Datenbereinigung (2013 = 5.101 CF-Patienten, (64)).

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 von der Erkrankung betroffen sind (102). Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder relativ nah beieinander liegen und demgegenüber beispielsweise für Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen, hingegen für Irland mit 1:1.353 (0,74‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird (103, 104). 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 (103, 104). 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 – seit November 2015 mit der Kombinationstherapie aus Lumacaftor/Ivacaftor erfolgversprechend behandelt werden können (zusätzlich zu BSC), ist in jedem Falle die Gesamtzahl der lebenden Patienten zu berücksichtigen.

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. Im Ergebnis der Analyse der Angaben für die Berichtsjahre 2014 bis 2016 aus dem Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2018 („Berichtsjahr 2017“, (2)), siehe Tabelle 3-4, bleibt jedoch ein leichter Trend für eine geringfügig steigende Prävalenz bestehen. Dieser resultierende Trend dürfte jedoch zum Großteil aus Datenbereinigungen des deutschen Mukoviszidose-Registers und geänderter Auswertungsmethodik (im Vergleich zum Berichtsjahr 2015) resultieren sowie zu einem gewissen Anteil aus der Nachregistrierung von Patienten, die bisher nicht erfasst worden waren. Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Trend für maximal vier weitere Berichtsjahre so fortsetzen könnte (d.h. bis zum Berichtsjahr 2021). Für die auf 2021 folgenden zwei Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden soll (die Änderungen für die nächsten 5 Jahre sollen angegeben werden, d.h. für 2019 bis 2023), wird von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret angenommen, dass die Prävalenz in der Zielpopulation für die kommenden zwei Berichtsjahre (d.h. 2018 bis 2019) mit ca. 5,2% pro Jahr leicht ansteigt (315 Patienten pro Jahr (aufgerundet), ermittelt aus dem 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 2019 über insgesamt 5 Jahre erstreckt haben), so dass ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen danach nicht angenommen wird. Die Prävalenz wird ab dem Jahr 2020 bis zum Jahr 2023 (Ende des hier geforderten fünfjährigen Vorhersageintervalls) daher als konstant angenommen (siehe Tabelle 3-4).

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 (105) sollte nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl führen, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch nicht generell ein Anstieg in den Patientenzahlen auftreten sollten.

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Angaben in Tabelle 3-4 um die Prävalenz aller CF-Patienten handelt. Im folgenden Abschnitt wird bei der Herleitung der Patientenzahl für die Indikation von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) deutlich, dass der Anteil der CF-Patienten, die hF508del sind, 46,8% aller CF-Patienten beträgt und nur dieser Anteil für die hier dargestellte Indikation von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) im Anwendungsgebiet A relevant ist.

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

Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2014	2015	2016	2017¹	2018²
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.187	5.331	5.720	6.106	6.421
Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2019²	2020³	2021³	2022³	2023³

Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.736	6.736	6.736	6.736	6.736
---	-------	-------	-------	-------	-------

¹ Datenstand zum 31.10.2018; ² Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2014 bis 2016: Anstieg = 315 Patienten/Jahr (aufgerundet auf ganze Patientenzahl); ³ Fortschreibung der extrapolierten Patientenzahl des Berichtsjahres 2019, als konstant angenommen (siehe Text)

Quellen: (2, 64)

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)
Kalydeco® (plus Symkevi®) - Anwendungsgebiet A Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	2.064	1.811

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 im Jahr 2017 unter den 6.055 genotypisch getesteten Patienten der Qualitätssicherung Mukoviszidose 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 99,2%) (2).

Um eine konservative (größtmögliche) Angabe aller für eine Behandlung in Frage kommender Patienten im Indikationsgebiet zu erhalten, wird die Gesamtzahl der Patienten mit hF508del um die Patienten erhöht, die bei vollständiger Genotypisierung zusätzlich mit hF508del zu erwarten wären. Da der Anteil der Patienten, die hF508del sind, 46,8% beträgt (2.831/6.055), sind dies nach Aufrundung 24 Patienten zusätzlich und damit in der Summe maximal 2.854 konservativ anzunehmende Patienten mit hF508del.

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation und 12 Jahre oder älter sind, wird davon ausgegangen, dass die Altersverteilung der Patienten mit hF508del der aller CF-Patienten entspricht (46,8% der CF-Patienten sind hF508del). Diese Annahme ist notwendig, da in (2) nur die Altersverteilung aller Patienten im Register angegeben ist. Basierend auf dieser Annahme kann die Angabe aus dem Berichtsband zum Anteil der Patienten ab 12 Jahren direkt auf die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit hF508del angewendet werden. Der Anteil der Patienten die bis maximal 11 Jahre alt sind kann nur aus der graphischen Darstellung der Altersverteilung im Berichtsband abgelesen werden. Es ergeben sich Werte von 3,9%, 8,8% und 15,0 % für Patienten die 0 bis 1 Jahr, 2 bis 5 Jahre bzw. 5 bis 11 Jahre alt sind. In der Summe sind also 27,7 % der Patienten maximal 11 Jahre alt oder 72,3 % sind 12 Jahre oder älter (2). Damit verbleiben von den maximal 2.854 Patienten die hF508del sind (aufgerundet auf ganze Patientenzahlen) 2.064 Patienten in der Zielpopulation dieses Anwendungsgebietes A, die mindestens 12 Jahre alt sind.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuellen verfügbaren Angabe 82.979.100 Einwohner (106). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl, der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 72.781.000 Versicherte (107).

Es kann die Annahme getroffen werden, dass die Altersverteilung für die Gesamteinwohner in Deutschland nicht relevant von der der gesetzlich krankenversicherten Einwohner abweicht. Diese Annahme ist erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Altersbereichs detaillierte Altersverteilung der Patienten im Bereich der GKV nicht zugänglich ist. Demzufolge kann der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten an der Gesamtbevölkerung (87,71%) direkt auf die Anzahl der Patienten ab 12 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 1.811 im Bereich der GKV zu erwartende Patienten im Indikationsgebiet. Der geschilderte Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten ≥ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl lebender Patienten im Register (2)	6.106
2	Anzahl lebender Patienten mit Genotypisierung im Register (2); Anteil der genotypisierten Patienten = $6.055/6.106 = 99,20\%$	6.055
3	Anzahl der Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (2)	2.831
4	Hochgerechnete Anzahl der der Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, bei idealer 100% Genotypisierungsrate (2): $2.831 / 0,9920 = 2.854^{\#}$	2.854 [#]
5	Anteil der Patienten, die ≥ 12 Jahre alt sind (2): Summe Anteil Patienten ≤ 11 Jahre = $3,9\% + 8,8\% + 15,0\% = 27,7\%$ - damit sind $72,3\% \geq 12$ Jahre alt	72,3%
6	Anzahl der Patienten ≥ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind: $2.854 * 0,723 = 2.064^{\#}$ Annahme: Die Altersverteilung aller Patienten im Register wird auch als Altersverteilung der 46,8% der Patienten angenommen, die hF508del sind.	2.064 [#]
7	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (107) an der Gesamtbevölkerung (106): $72.781.000 / 82.979.100 = 0,8771$	87,71 %
8	Anzahl GKV-versicherter Patienten ≥ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind ($87,71\%$ GKV-Versicherte ≥ 12 Jahre: $2.064 * 0,8771$) ^{&}	1.811 [#]

[#] aufgerundet auf die nächst größere Patientenzahl

[&] Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen ≥ 12 Jahre an der Gesamtbevölkerung (106) identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten ≥ 12 Jahre an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (107).

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
Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor (Kalydeco® (plus Symkevi®)) - Anwendungsgebiet A Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR- Gen sind.	CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	1.811

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 der Zielpopulation für Anwendungsgebiet A, also Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, von einer Behandlung mit Kalydeco® (plus Symkevi®) profitieren werden. Daher wird von 1.811 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 BSC sowie Informationen zu Lumacaftor/Ivacaftor 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-Zsilavecz, M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8(6):691-708.
2. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
3. 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.
4. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
5. 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.
6. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
7. 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.
8. 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.
9. Ratjen, FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care.* 2009;54(5):595-605.
10. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2019. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> [Zugriff am: 27.06.2019].
11. 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.
12. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). 2019. List of current CFTR2 variants; Abrufbar unter: <https://cftr2.org>. [Zugriff am: 07.06.2019].
13. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-33.
14. Elborn, JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
15. 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.
16. Kim, SJ, Skach, WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Front Pharmacol.* 2012;3:201.
17. Moran, O, Zegarar-Moran, O. On the measurement of the functional properties of the CFTR. *J Cyst Fibros.* 2008;7(6):483-94.
18. Accurso, FJ, Van Goor, F, Zha, J, Stone, AJ, Dong, Q, Ordonez, CL, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *J Cyst Fibros.* 2014;13(2):139-47.
19. 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.

20. 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.
21. Kerem, E, Kerem, B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(6):387-95.
22. 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.
23. 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.
24. Grasemann, H, Ratjen, F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-57.
25. 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.
26. Sly P. D. et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *American Thoracic Society*. 2009;180(2):146 - 52.
27. Sly P. D. et al. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1963 - 70.
28. VanDevanter D. R. Kahle J. S. O'Sullivan A. K. Skirica S. Hodgkins P. S. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(2):147 - 57.
29. Sens, B, Stern, M. *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012*. 2013.
30. VanDevanter D. R. Morris N. J. Konstan M. W. IV-treated pulmonary exacerbations in the prior year: An important independent risk factor for future pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(3):372 - 9.
31. VanDevanter D. R. Pasta D. J. Konstan M. W. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14(6):763 - 9.
32. Stenbit, AE, Flume, PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):442-7.
33. 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.
34. 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.
35. Newton, TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
36. Koch, C, Hoiby, N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9.
37. Davies, JC, Cunningham, S, Alton, EW, Innes, JA. Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. *Thorax*. 2008;63(2):96-7.
38. Quinton, PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
39. Rowe, SM, Miller, S, Sorscher, EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
40. 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.

41. 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.
42. Nousia-Arvanitakis, S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29(2):138-42.
43. 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.
44. Strausbaugh, SD, Davis, PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):279-88.
45. 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.
46. 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.
47. Lindblad, A, Glaumann, H, Strandvik, B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8.
48. 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.
49. 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.
50. Koivula F, McClenaghan N. H. Harper A. G. S. Kelly C. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia*. 2016;59(7):1350 - 5.
51. 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.
52. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1997;41(2):161-5.
53. Hodges, CA, Palmert, MR, Drumm, ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*. 2008;149(6):2790-7.
54. 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.
55. Colombo, C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(6):529-36.
56. Pencharz, PB, Durie, PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19(6):387-94.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1266/Nutzenbewertung_Lumacaftor_Ivacaftor-G-BA.pdf [Zugriff am: 26.04.2018].
62. Jackson, AD, Daly, L, Kelleher, C, Marshall, BC, Quinton, HB, Foley, L, et al. The application of current lifetable methods to compare cystic fibrosis median survival internationally is limited. J Cyst Fibros. 2011;10(1):62-5.
63. 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.
64. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
65. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 2019. Fachinformation zu Kalydeco®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527> [Zugriff am: 04.06.2019].
66. Davies, JC, Alton, EW, Bush, A. Cystic fibrosis. BMJ. 2007;335(7632):1255-9.
67. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
68. 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].
69. 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.
70. Bulloch, MN, Hanna, C, Giovane, R. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F580del CFTR mutation. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017;10(10):1055-72.
71. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
72. Müller, FM, Bend, J, Rietschel, E. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
73. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2017. Fachinformation zu Kalydeco®, Stand April 2017; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527> [Zugriff am: 01.10.2018].
74. Naehrig, S, Chao, CM, Naehrlich, L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-74.
75. Schwarz, C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). Arzneimitteltherapie. 2013;31(4):80-8.
76. 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.
77. Konstan, MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. Curr Opin Pulm Med. 2008;14(6):567-73.

78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2017. 2015 Annual Report - The Canadian Cystic Fibrosis Registry; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.ca/uploads/Canadian%20CF%20Registry/2015%20Registry%20Annual%20Report%20EN.pdf> [Zugriff am: 27.11.2017].
88. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2016. 2015 Annual Data Report; Abrufbar unter: <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> [Zugriff am: 27.11.2017].
89. UK Cystic Fibrosis Registry. 2018. Annual Data Report 2017; Abrufbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/uk-cf-registry/2016-registry-annual-data-report.ashx?la=en> [Zugriff am: 27.11.2017].
90. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. 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; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf [Zugriff am: 26.04.2016].
91. van Goor, F, Grootenhuis, P, Hadida, S, Burton, B, Young, T, Selkirk, J, et al. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(S274).
92. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report Symkevi, Treatment of cystic fibrosis, EU/3/17/1828. 2018.
93. European Medicines Agency. EPAR Symkevi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.

94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor - Stenographisches Wortprotokoll. 2019.
95. Rowe, SM, Daines, C, Ringshausen, FC, Kerem, E, Wilson, J, Tullis, E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017.
96. Taylor-Cousar, JL, Munck, A, McKone, EF, van der Ent, CK, Moeller, A, Simard, C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017.
97. Wainwright, CE, Elborn, JS, Ramsey, B, Huang, X, Marigowda, G, Waltz, D, et al. Effect of Lumacaftor in combination with Ivacaftor in patients with CF who are homozygous for F508del-CFTR: Phase 3 TRAFFIC and TRANSPORT Studies. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(S38):156-7.
98. Hubert D, Chiron R, Camara B, et al. Real-Life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(3):388-91.
99. Jennings M. T, Dezube R, Paranjape S, et al. An Observational Study of Outcomes and Tolerances in patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. *American Thoracic Society*. 2017;14(11):1662-6.
100. Popowicz N, Wood J, Tai A, et al. Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(3):392-4.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
102. European Medicines Agency. CHMP assessment report on an extension of marketing authorisation including an extension of indication Lumacaftor/Ivacaftor (EPAR). 2015.
103. 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.
104. Farrell, PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):450-3.
105. 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.
106. Destatis. 2019. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.09.2018; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff am: 05.06.2019].
107. BMG. 2019. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF15Bund_März 2019; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf [Zugriff am: 05.06.2019].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (+Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral: 1-mal täglich, eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg morgens und 1-mal täglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral: 2-mal täglich zwei Tabletten mit 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

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

Behandlungsmodus von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor):

Laut Fachinformation von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) bestehen folgende Anwendungshinweise:

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren beträgt täglich eine Tablette mit 100 mg Tezacaftor / 150 mg Ivacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor mit 150 mg abends (Tagesgesamtdosis: 100 mg Tezacaftor und 300 mg Ivacaftor). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (1). Da es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel um ein Arzneimittel-Regime handelt, werden für die korrekte Darstellung des Verbrauchs und der Kosten von Ivacaftor in Abschnitt 3.3 in den folgenden Tabellen stets „Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)“ als zu bewertendes Arzneimittel ausgewiesen.

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor):

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren beträgt zwei Tabletten mit je 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor oral alle 12 Stunden (800 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor Tagesgesamtdosis). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (2).

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

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

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

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

Tabelle 3-9 zeigt die verschiedenen unterschiedlichen, dauerhaft, täglich und bis zu 365 Tage im Jahr angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi. Da für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie die symptomlindernde Therapie gleichermaßen und ergänzend erfolgt, wird auf eine weitere Darstellung im Dossier verzichtet. In den entsprechenden Fachinformationen der repräsentativen Beispiele konnten keine regelhaften Unterschiede hinsichtlich der Behandlungssituation in Verbindung mit Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) oder Lumacaftor/Ivacaftor festgestellt werden, welche eine gesonderte Darstellung im Dossier hinsichtlich Behandlungsmodi, Kosten oder zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als erforderlich erscheinen lässt (3-8).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor (+Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral: 1-mal täglich, eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg morgens und 1-mal täglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral: 2-mal täglich zwei Tabletten mit 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	365

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Ivacaftor (+Tezacaftor/Ivacaftor)] als auch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor) erfolgt täglich und kontinuierlich (1, 2).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben.

Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (+Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	365	Tezacaftor: 100 mg/ Ivacaftor: 300 mg [2-mal täglich 1 Filmtablette à 100mg Tezacaftor/150 mg Ivacaftor morgens und 1 Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends = 0,1g/0,3g DDD (DDD für Tezacaftor liegt nicht vor)].	Ivacaftor: 0.15g * 365 Tage = 54,75g pro Jahr Tezacaftor/Ivacaftor: 0,1g/0,15g * 365 Tage = 36,5g pro Jahr/54,75g pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	365	Lumacaftor: 800 mg/Ivacaftor: 500 mg (2-mal täglich 2 Tabletten à 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor = 0,8g DDD/0,5g)	Lumacaftor/Ivacaftor: 0,8g/0,5g ¹ * 365 Tage = 292g pro Jahr/ 182,5g pro Jahr
¹ :DDD der Einzelsubstanzen: 0,8g für Lumacaftor und 0,5g für Ivacaftor				

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

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 2). Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung der DDD des WiDO (Wissenschaftliches Institut der AOK) (9). Ist keine amtliche DDD gelistet oder weicht die in den Fachinformationen angegebenen Tagesdosen von der amtlichen DDD ab, wird der Verbrauch als durchschnittlicher Jahresverbrauch angegeben (Anzahl der Anwendungen pro Jahr (365) * empfohlene Dosierung aus den entsprechenden Fachinformationen).

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 3-12: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ivacaftor (Kalydeco®) + [Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)]	<u>Ivacaftor:</u> 10.673,72 € (28 Filmtabletten à 150 mg Ivacaftor) + <u>Tezacaftor/Ivacaftor:</u> 6.741,40 € (28 Filmtabletten à 100 mg Tezacaftor / 150 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor:</u> 10.062,95 € (1,77 ¹ ; 609 ²) + <u>Tezacaftor/Ivacaftor:</u> 6.355,21 € (1,77 ¹ ; 384,42 ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	<u>Lumacaftor/Ivacaftor:</u> 12.423,71 (112 Filmtabletten à 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor)	11.713 (1,77 ¹ ; 708,94 ²)
¹ : Pflichttrabatt der Apotheke ² : Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1		

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

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde die jeweils zweckmäßigste Packung gewählt. Importierte Arzneimittel, sowie Arzneimittel außer Vertrieb wurden nicht berücksichtigt. Die jeweiligen Informationen zu den Kosten entstammen der Lauer-Fischer Datenbank (Stand: 15.06.2019).

Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) (Kalydeco® plus Symkevi®):

Ivacaftor:

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor (Kalydeco®) beträgt 10.673,72 €. Der Pflichttrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichttrabatt des pharmazeutischen Herstellerst (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 609 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kalydeco® (28 Stück) in Höhe von 10.062,95 €.

Tezacaftor/Ivacaftor:

Der Apothekenabgabepreis für Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) beträgt 6.741,40 €. Der Pflichttrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichttrabatt des

pharmazeutischen Herstellerst (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 384,42 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Symkevi® in Höhe von 6.355,21 €.

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®):

Der Apothekenabgabepreis für Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) beträgt 12.423,71 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellerst (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 708,94 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Orkambi® in Höhe von 11.713 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (+Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für das zu bewertende Arzneimittel, sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden regelhafte Inanspruchnahmen ärztlicher Behandlungen oder Verordnungen von sonstigen Leistungen zulasten der GKV in den entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen identifiziert. Allerdings bestehen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Unterschiede hinsichtlich der notwendigen, zusätzlichen GKV-Leistungen.

Die Fachinformationen zu Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) und Lumacaftor/Ivacaftor empfehlen Leberfunktionstests und ophthalmologische Untersuchungen (1, 2). Diese sind im EBM mit 0,25 € und 13,96 € beziffert (EBM 32069, EBM 32070, EBM 06211. Stand: 2. Quartal 2019) (10). Da diese Leistungen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie gelten und somit diesbezüglich keine regelhaften Unterschiede bestehen, werden diese in Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 nicht aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	-

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

Es wurden keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich notwendiger zusätzlicher GKV-Leistungen festgestellt.

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (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 3-15: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (+Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor (+Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	214.022,44	387.594.638,84
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	152.687,32	276.516.736,52
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. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV für Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) sowie für Lumacaftor/Ivacaftor ergeben sich aus den Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden Packungsgrößen, Wirkstärken, Behandlungsmodi und empfohlenen Tagesdosen. Bei den Berechnungen der Jahrestherapiekosten wurde jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeit steht für Patienten in der Zielpopulation – Anwendungsgebiet A außer Kalydeco® plus Symkevi® ein weiteres kausal wirkendes Arzneimittel-Regime zur Verfügung

(Orkambi®). Es ist daher davon auszugehen, dass neu eingestellte Patienten in der Zielpopulation auf Kalydeco® plus Symkevi® eingestellt oder Patienten von Orkambi® umgestellt werden, wobei stabil und ohne Probleme hinsichtlich Verträglichkeit oder Arzneimittelwechselwirkungen auf Orkambi® eingestellte Patienten sicherlich nicht vorrangig umgestellt werden.

Kontraindikationen bestehen bei der Behandlung mit Kalydeco® plus Symkevi® nur bei Überempfindlichkeit gegen die aktiven Substanzen oder deren Trägerstoffe. Eine Quantifizierung dieser Patientengruppe ist nicht möglich.

Therapieabbrüche traten in der Phase-3-Zulassungsstudie VX14-661-106 nur bei 6,4% der Patienten unter Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) auf.

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 Kalydeco® (in Kombination mit Symkevi®) in Frage kommenden Patienten auch tatsächlich ein- oder umgestellt werden. Durch einige zu erwartende Therapieabbrüche und wegen einer generell nicht zu erwartenden 100%-igen Therapietreue-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.

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. Juni 2019) entnommen. Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die angegebenen Kosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen gemäß der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

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. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 2019. Fachinformation zu Kalydeco®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527> [Zugriff am: 04.06.2019].
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 2019. Fachinformation zu Orkambi®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020879> [Zugriff am: 27.06.2019].
3. Berlin-Chemie AG. 2015. Fachinformation zu Pangrol 25 000; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009300> [Zugriff am: 05.10.2018].
4. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. 2017. Fachinformation zu GERNEBCIN; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012932> [Zugriff am: 05.10.2018].
5. Gilead Sciences GmbH. 2018. Fachinformation zu Cayston; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011965> [Zugriff am: 05.10.2018].
6. Teva GmbH. 2017. Fachinformation zu Colistin CF; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009347> [Zugriff am: 05.10.2018].
7. Pari Pharma GmbH. 2016. 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: 05.10.2018].
8. Roche Pharma AG. 2017. Fachinformation zu Pulmozyne®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006640> [Zugriff am: 05.10.2018].
9. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. 2019.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2019.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation (SmPC deutsch (1)) zu Ivacaftor.

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Kalydeco-Tabletten werden außerdem angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Kalydeco-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine der folgenden Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* und *3849+10kbC→T*.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1). Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Kalydeco-Monotherapie

Die empfohlene Dosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg beträgt eine Tablette Kalydeco 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit (siehe Art der Anwendung).

Kalydeco als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ist eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg morgens und eine Tablette Kalydeco 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

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

Patienten, die Kalydeco in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor erhalten, sind anzuweisen, von beiden Tabletten nicht mehr als jeweils eine Dosis gleichzeitig einzunehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Kalydeco-Monotherapie

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren ist die Abenddosis von Kalydeco nicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg ist zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen einzunehmen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Dosis von Kalydeco und von Tezacaftor/Ivacaftor gemäß den Empfehlungen in der nachstehenden Tabelle 1 anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4*
Morgendosis				
Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tablette	✓	-	✓	-
Ivacaftor 150 mg-Tablette	-	✓	-	✓
Abenddos				
Ivacaftor 150 mg-Tablette	-	-	-	-
*Die Einnahme von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg oder Ivacaftor 150 mg-Tabletten ist an alternierenden Tagen fortzusetzen.				

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet, solange keine mäßige Einschränkung der Leberfunktion vorliegt. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (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) ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 2). Zur Anwendung von Kalydeco als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt (siehe Tabelle 2 und Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie und die Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Kalydeco-Monotherapie	Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor
Leichte Einschränkung (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung
Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich.
Schwere Einschränkung (Child-Pugh-Klasse C)	Anfangsdosis: Eine Tablette Ivacaftor 150 mg jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.	Anfangsdosis: Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich. Die Dosierungsintervalle sind nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kalydeco-Monotherapie bei Kindern unter 12 Monaten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Die Wirksamkeit einer Kalydeco-Monotherapie bei Patienten unter 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen ist nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden.

Kalydeco-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 6 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*-, *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III), *G970R*- oder *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Studie 5 schloss vier Patienten mit der *G970R*-Mutation ein. Bei drei von vier Patienten wurde eine Änderung im Schweißchloridtest von <5 mmol/l festgestellt, wobei diese Gruppe nach 8 Wochen Behandlung keine klinisch relevante Besserung des FEV₁ zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der *G970R*-Mutation des *CFTR*-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV₁ (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Daher wird die Anwendung einer Kalydeco-Monotherapie bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die eine *R117H*-Mutation aufweisen, wurde eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen, wobei in Studie 6 nur zwei jugendliche Patienten eingeschlossen waren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende *R117H-7T*-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte möglichst immer bestimmt werden, da dies bei der Indikationsstellung bei Patienten mit einer *R117H*-Mutation hilfreich sein kann (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Kalydeco in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor sollte Patienten mit CF, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine zweite *CFTR*-Mutation aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannt ist, nicht gegeben werden.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Mäßige Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. Transaminasenanstiege wurden bei manchen Patienten beobachtet, die eine Ivacaftor-Monotherapie und eine Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. Bei signifikanten Transaminasenanstiegen (z. B. bei Patienten mit ALT oder AST > 5-fach über dem oberen Normalwert (ULN) oder ALT oder AST > 3-fach über dem oberen Normalwert mit Bilirubin > 2-fach über dem ULN) ist die Behandlung abzusetzen und es sind engmaschige Laborwertkontrollen durchzuführen, bis sich die abnormalen Werte zurückgebildet haben. Nach Rückbildung der Transaminasenanstiege sind der Nutzen und die Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Kalydeco (Monotherapie oder in

Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis (Monotherapie oder in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Katarakte

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

Lactose

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

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

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Ivacaftor kein Substrat für OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp ist. Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten Substrate von BCRP sind.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 %, und die Abnahme von Hydroxymethylivacaftor (M1) war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung von Kalydeco (als Monotherapie oder im Rahmen einer

Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eine Dosisanpassung von Kalydeco (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen.

CYP3A-Inhibitoren

Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosis (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosis (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Kalydeco (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin mit Ivacaftor hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor. Eine Dosisanpassung von Kalydeco (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciprofloxacin ist daher nicht erforderlich.

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden:

Die Gabe von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP3A und/oder P-gp und/oder CYP2C9 sind, erhöhen, wodurch

deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen sich verstärken oder länger andauern können.

CYP2C9-Substrate

Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher wird eine Überwachung des International Normalised Ratio (INR) während der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Kalydeco (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einer höheren Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimepirid und Glipizid; diese Arzneimittel sind mit Vorsicht anzuwenden.

Digoxin und andere P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensiblen P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Kalydeco (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin oder anderen P-gp-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt.

CYP3A-Substrate

Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Bei CYP3A-Substraten wie Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn diese gleichzeitig mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) angewendet werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Daher ist bei oralen Kontrazeptiva keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Kalydeco bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Kalydeco während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Ivacaftor in die Milch von laktierenden weiblichen Ratten ausgeschieden wird. Daher kann ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Kalydeco verzichtet werden soll / die Behandlung mit Kalydeco zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Über die Wirkung von Ivacaftor auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Ivacaftor hatte eine Wirkung auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kalydeco hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ivacaftor kann Schwindel auslösen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) und daher sind Patienten, bei denen es zu Schwindel kommt, anzuweisen, so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

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

Es bestehen keine abweichenden 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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

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

Es besteht folgende 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
Langzeit-Wirksamkeitsstudie zum Vergleich der Krankheitsprogression bei Kindern mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose), die eine definierte CFTR-Gating-Mutation aufweisen und bei Beginn der Kalydeco-Behandlung 2 bis 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer altersparallelisierten Kohorte von Kindern mit zystischer Fibrose, die nie mit Kalydeco behandelt wurden.	Interimsanalyse 1: Dezember 2017 Interimsanalyse 2: Dezember 2019 Interimsanalyse 3: Dezember 2021 Abschließender Bericht: Dezember 2023

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 3-17. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurde dem EU-Risk-Management-Plan für Kalydeco® entnommen (2).

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Kalydeco®

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
keine		
Wichtige potentielle Risiken		
Lebertoxizität	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Katarakt	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Gleichzeitige Einnahme mit starken CYP3A-Inhibitoren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Herzrhythmus-Störungen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Fehlende Information		
Einnahme durch Schwangere oder Stillende	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	
Einnahme durch Kinder zwischen 1 und 11 Jahren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Sicherheit bei Patienten mit Herzerkrankungen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Mäßige bis schwere Lebererkrankung	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine

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

- dem EU-Risk Management-Plan zu Kalydeco® (2).
- dem EPAR zu Kalydeco® (1).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco® - Summary of Product Characteristics. 2019.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. Risk Management Plan zu KALYDECO (Ivacaftor) Version 8.1. 2018.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			
1.	Genotypisierung der CFTR-Mutation (wenn Genotyp nicht bekannt)	Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1).	Ja
2.	Überwachung der Leberfunktion	Mäßige Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. Transaminasenanstiege wurden bei manchen Patienten beobachtet, die eine Ivacaftor-Monotherapie und eine Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja
3.	Augenärztliche Untersuchung	Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung	Ja

		zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3). (S. 2, Abschnitt 4.4)	
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
5.	Überprüfung des INR-Wertes	Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher wird eine Überwachung des International Normalised Ratio (INR) während der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Kalydeco (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) empfohlen.	Ja
6.	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensiblen P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Kalydeco (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin oder anderen P-gp-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt. (S. 3, Abschnitt 4.5)	Ja

Überdosierung			
7.	Überprüfung der Vitalparameter	Bei einer Überdosierung mit Ivacaftor steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen supportiven Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalparameter, Leberfunktionstests und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 5, Abschnitt 4.9)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

April, 2019 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen werden vollständig in der verwendeten EBM-Version abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2. Quartal 2019 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 2019. Fachinformation zu Kalydeco®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527> [Zugriff am: 04.06.2019].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2019.