

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ivacaftor (Kalydeco®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **Modul 3 D**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	68
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	88

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen.....	17
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF .....	21
Tabelle 3-3: Derzeit verwendete symptomatische Therapien der CF .....	23
Tabelle 3-4: Altersverteilung der CF-Patienten auf Basis des Mukoviszidose- Registerbandes .....	29
Tabelle 3-5: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2017 (berichtete Werte) und 2018 bis 2024 (Extrapolation).....	30
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	31
Tabelle 3-7: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	51
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).....	52
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	53
Tabelle 3-17: Detaillierte Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV ..	54
Tabelle 3-18: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren .....	60
Tabelle 3-19: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie und die Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion .....	61
Tabelle 3-20: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung .....	69
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	70

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 84

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen. ....	14
Abbildung 3-2: Klinische Organmanifestationen von CF.....	18
Abbildung 3-3: Ergebnisse registerbasierter Langzeitstudie zu Ivacaftor unter Realbedingungen.....	26

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
A	Adenin
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
Asp	Aspartat
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code)
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
C	Cytosin
ca.	circa
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (Congenital Bilateral Aplasia of Vas deferens)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFLD	CF-assozierte Lebererkrankung (Cystic Fibrosis-Related Liver Disease)
CFRD	CF-assoziierter Diabetes mellitus (Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
C <sub>max</sub>	maximal gemessene Konzentration (maximum observed concentration)
C <sub>min</sub>	minimal gemessene Konzentration (minimum observed concentration)
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
CYP3A	Cytochrom P450 3A
DDD	Defined Daily Dose

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
d. h.	das heißt
DNase	Desoxyribonuklease
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FEV <sub>1</sub>	forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FEV <sub>1</sub> %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)
g	Gramm
G	Guanin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Gln	Glutamin
Gly	Glycin
h	Stunde (hour)
Ile	Isoleucin
inkl.	inklusive
INR	International Normalised Ratio
IU	International Unit
IVA	Ivacaftor
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)
mg	Milligramm
min	Minute

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRHD	empfohlene Höchstdosis für den Menschen (Maximum Recommended Human Dose)
MwSt.	Mehrwertsteuer
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalzlösung)
ng	Nanogramm
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glycoprotein
Phe	Phenylalanin
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF	Short-Form
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Thymin
u. a.	unter anderem
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
u. U.	unter Umständen
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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.*

Ivacaftor (Kalydeco<sup>®</sup>) als Tabletten werden angewendet zur:

- Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis; CF) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [1] (siehe Anwendungsgebiete A und B).
- Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt [1].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, betrachtet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das genannte Anwendungsgebiet ist:

- Best Supportive Care (BSC)

### 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).*

Es haben zwei Beratungsgespräche zu Ivacaftor (Kalydeco®) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

Das erste Beratungsgespräch mit dem G-BA fand zu Anwendungsgebiet A (Vorgangsnummer 2012-B-020) am 27. Juni 2012 statt. Darin wurde u. a. die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) mit dem G-BA besprochen. Aufgrund des Orphan Drug Status wurde damals keine zVT benannt [2].

Das zweite Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT von Ivacaftor (Kalydeco®) fand am 26. Juni 2019 statt. Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet D als zVT:

- BSC

bestimmt [3]. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [3]. Vertex folgt der vom G-BA erteilten zVT. Im Folgenden wird der Begriff BSC im gesamten Nutzendossier verwendet.

*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.*

Die Indikation von Ivacaftor für das Anwendungsgebiet D wurde der aktuellen Fachinformation entnommen [1].

Außerdem wurden die Niederschriften zu den G-BA-Beratungsgesprächen von Ivacaftor [2, 3] zitiert.

### 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) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2012-B-020). 2012.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2019-B-073). 2019.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die CF ist eine genetische, seltene, autosomal-rezessive progressive Erkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind [1]. In Deutschland wird die Zahl der erkrankten Patienten auf ungefähr 6.100 geschätzt [2]. Ursache der Erkrankung ist eine Mutation im CFTR-Gen, die zu einer Fehlfunktion der CFTR-Proteinkanäle in Epithelzellen führt. Dadurch kommt es u. a. in Lunge und Pankreas zur Bildung zähflüssiger Sekrete, die zur Funktionseinschränkung bis hin zum Funktionsverlust und letztendlich zu verminderter Lebenserwartung führen [3]. Bislang steht für pädiatrische CF-Patienten mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen keine kurative Therapie zur Verfügung.

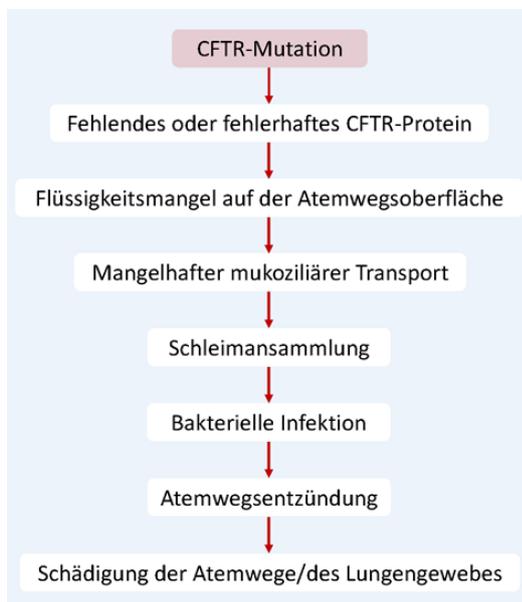
#### Pathophysiologie der CF

Das CFTR-Gen codiert ein Protein aus 1.480 Aminosäuren und stellt einen durch zyklisches Adenosinmonophosphat regulierten Chloridkanal aus der Klasse der ABC-Transporter dar [4]. Das CFTR-Protein ist für den Ionenaustausch in der Zellmembran mitverantwortlich. Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder funktionell eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt [5, 6]. Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche von Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist [7, 8]. Eine verringerte Menge und/oder Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu einem unzureichenden Transport von Chlorid- und anderen Ionen und es kommt zu pathologischen Veränderungen und zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe wie Atemwegen, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwegen und Reproduktionsorganen [8, 9].

Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über den CFTR-Kanal aus den Epithelzellen transportiert. Im Extrazellulärraum entsteht aus Chlorid- und Natriumionen Salz, welches osmotisch Wasser anzieht und so die Viskosität von Sekreten reduziert; in der Lunge entsteht so beispielsweise ein dünner, salziger Flüssigkeitsfilm, sogenanntes Airway Surface Liquid. Bei CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle transportiert werden, wodurch auch weniger Wasser osmotisch nach außen dringt. Der Flüssigkeitsfilm der Lunge wird dadurch trockener, verfestigt sich und wird zu einem zähen Schleim; Pankreas-, Leber- oder gastro-intestinale Sekrete werden ebenfalls auf ähnliche Weise zähflüssig [8]. In der Folge kommt es zu Funktionsausfall und struktureller Schädigung der Organe bzw. zu chronischen, rezidivierenden und auch infektiösen Entzündungen, die ebenfalls zur Mangelfunktion und zum Funktionsausfall der entsprechenden Organe führen können [8].

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

In Abbildung 3-1 ist schematisch die Kaskade der ablaufenden Prozesse zur Veranschaulichung der Pathophysiologie der CF in den Atemwegen dargestellt.



Quelle: [8]

Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen.

Im **Pankreas** bewirkt das zähflüssige Sekret eine Verstopfung der Drüsen-Ausführungsgänge und es kommt zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Dadurch können die für die Verdauung notwendigen Enzyme nicht oder in nur geringen Mengen in den Dünndarm abgegeben werden. Dadurch werden Nahrungsbestandteile, wie z. B. Eiweiße oder Fette, nicht mehr richtig gespalten und aufgenommen. Die Folge sind Nährstoffmangel sowie Durchfall. Auf Dauer können sich Untergewicht und bei Kindern Wachstums- und Gedeihstörungen entwickeln [10]. Durch die Veränderungen im Pankreas werden auch die endokrinen Zellen geschädigt, sodass daraus zusätzlich ein Diabetes mellitus entstehen kann [8].

Im **Magen-Darm-Trakt** kommt es durch die Pankreasinsuffizienz zu Verdauungsstörungen. Störungen der Wasser- und Salz-Regulation der epithelialen Sekrete des Dün- und Dickdarms führen zur Verdickung des Darminhaltes, zur Verlängerung der Passagezeit und zur Störung der Darmmotorik; im schlimmsten Fall kann dies letztendlich zu einem distalen intestinalen Obstruktionssyndrom führen [8]. Schon Kinder mit CF im Alter von zwei Jahren sind von Veränderungen der Darmflora und Entzündungen des Darmes betroffen [11]; bei Neugeborenen kommt es häufig zum Mekoniumileus [12, 13].

In den **Gallengängen** sind durch den Defekt im CFTR-Protein die Fließfähigkeit und der Elektrolyt-Gehalt der Gallenflüssigkeit verändert, sodass es zur Obstruktion der Gallengänge und zu einer Gallenstauung kommen kann und sich im weiteren Verlauf einer CF eine Zirrhose der Leber entwickeln kann [14]. Das betrifft ungefähr 5-7 % aller CF-Patienten [15].

Des Weiteren sind die **Fortpflanzungsorgane** von Frauen und Männern bei einer Mutation im CFTR-Gen betroffen. Bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen, da der Spermientransport im weiblichen Genitaltrakt durch zu zähen Zervix-Schleim nur unzureichend erfolgt [16]. 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 (Congenital Bilateral Aplasia of Vas deferens; CBAVD) wodurch es zu einer Azoospermie (dem vollständigen Fehlen von Spermien im Ejakulat) kommt [17, 18].

CF-assoziierte Symptome treten während des gesamten Lebens auf und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen den einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Die unterschiedlichen Verlaufsformen, der Schweregrad und die daraus resultierende Mortalität von CF können teilweise durch die verschiedenen CFTR-Mutationen erklärt werden [19, 20]. Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken [21].

**Klassifikation der CFTR-Mutationen**

Insgesamt sind bis heute ungefähr 2.000 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt [22, 23], die in sechs verschiedenen Mutationsklassen auf Basis ihrer Auswirkung auf das CFTR-Protein zusammengefasst werden [21, 23]. Von diesen Mutationen sind aktuell 346 als tatsächlich CF-verursachend bekannt [24]. Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt Nonsense-Mutationen dar, wodurch kein vollständiges CFTR-Protein gebildet werden kann. Mutationen der Klasse II resultieren in einer Störung der posttranslationalen Proteinfaltung, sodass das Kanalprotein abgebaut wird bevor eine ausreichende Menge zur apikalen Zellmembran gelangen kann (erreicht das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch, so ist es nur eingeschränkt funktionsfähig). Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Aktivierbarkeit und somit die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteins gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Splicing-Mutationen werden als Klasse V und Mutationen am C-Terminus des CFTR-Proteins als Klasse VI-Mutation klassifiziert (Tabelle 3-1). Die Mutationen der Klasse III und IV (darunter fällt auch die R117H Mutation) haben im Gegensatz zu Mutationen der Klassen I und II, V und VI keinen relevanten Einfluss auf die Menge der membranständigen CFTR-Kanäle [6], sondern schränken die Funktionalität (Gating bzw. Leitfähigkeit) der Kanäle ein. 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	Mutationsklasse (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, 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, 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	Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, Chlorid kann nicht korrekt transportiert werden
	IV (R347H, <b>R117H</b> , R334W)	gestörte Ionen- leitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	Chloridtransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [23, 25]			

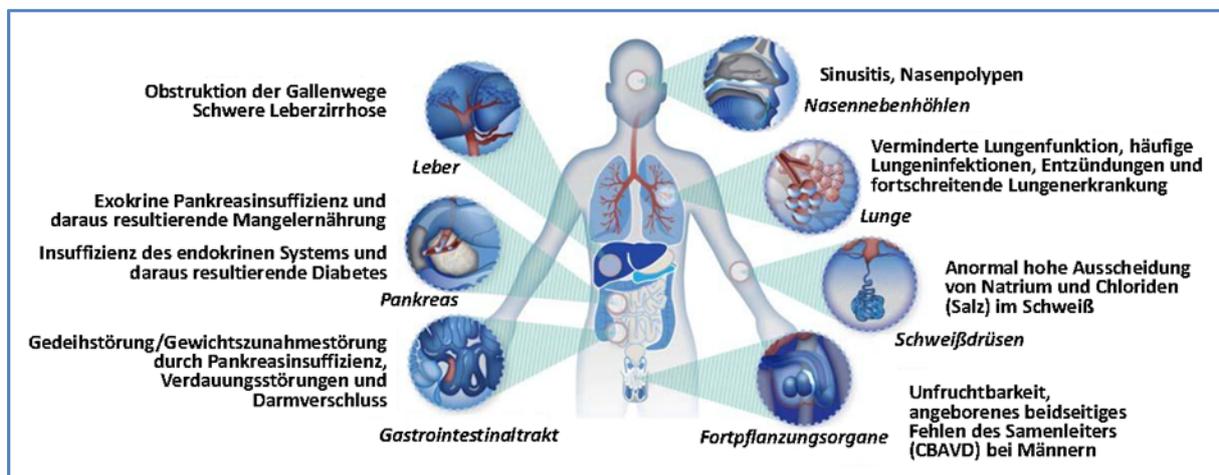
Die hier für das Anwendungsgebiet D zu beschreibende R117H-Mutation im CFTR-Gen wird generell als Klasse IV-Mutation eingestuft. Diese Mutationsklasse ist dadurch gekennzeichnet, dass eine weitgehend normale Menge an CFTR-Protein die Zellmembran erreicht, aber nur eine eingeschränkte Fähigkeit zum Transport von Chloridionen vorliegt. Dies beruht nach bisherigen Erkenntnissen darauf, dass die Leitfähigkeit der einzelnen Kanäle herabgesetzt ist. Zusätzlich liegt eine reduzierte Offenwahrscheinlichkeit der Kanäle vor, d. h. die Kanäle befinden sich im Vergleich zur Normalfunktion häufiger im geschlossenen Funktionszustand [9]. Im Falle der R117H-Mutation ist die Kombination von verminderter Leitfähigkeit sowie reduzierter Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteins für die Symptomatik der betroffenen Patienten mit CF ursächlich. Wegen der verringerten Kanal-Aktivität wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gating-Mutationen zugeordnet [23].

### Klinisches Bild der CF

Die Symptome der CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp. Hat der CF-Patient verschiedene Mutationen der CFTR-Gene beider Chromosomen, so kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. CF-Patienten mit wenig beeinträchtigenden Mutationen haben entsprechend weniger, bzw. langsamer progrediente Symptome, bei anderen Mutationen können schwerwiegende Symptome auftreten, welche letztendlich zum Tod führen können [26].

Die CF ist dabei stets eine progrediente, schwere und lebensverkürzende Erkrankung; auch bei Patienten mit R117H-Mutationen handelt es sich um eine chronische, progrediente und multisystemische Erkrankung, die im Gegensatz zu Gating-Mutationen im frühen Krankheitsverlauf langsamer progredient erscheint und dadurch die Illusion einer milderen Erkrankung erwecken kann. Patienten mit dieser Mutation wurden aufgrund dessen auch später diagnostiziert, als beispielsweise Patienten mit Klasse II- oder -III-Mutationen [19]. Nichtsdestotrotz, vor allem im jungen Erwachsenenalter erfahren auch Patienten mit einer R117H-Mutation den für die Erkrankung typischen Lungenfunktionsverlust und damit einhergehenden Lebensqualitätsverlust, sowie zunehmende Belastung durch die multisystemischen Manifestationen der CF.

Die typischen klinischen Organmanifestationen und Symptome von CF sind in Abbildung 3-2 dargestellt.



Quelle: [5]

Abbildung 3-2: Klinische Organmanifestationen von CF.

Die **Erkrankung der Lunge** ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Pathophysiologische Veränderungen der Atemwege zeigen sich schon zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und setzen sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigen sich sogar in der Jugend sowie im Erwachsenenalter [27]. Im Schulalter kommt es bei der Mehrzahl von CF-Patienten bereits zu Bronchiektasen, diese werden häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung (Air trapping) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion). Trotz dieser strukturellen Veränderungen ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig unauffällig [28]. Bei Kindern mit CF kommt es nach Erstbesiedelung mit Bakterien allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentzündungen, führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet [8]. Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation [29, 30].

Für die Einschätzung des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung sowie für die Beurteilung des Verlaufs der CF ist der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens (auch: Einsekundenkapazität) am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV<sub>1</sub>%) anerkannt. In der Pneumologie ist dieser Parameter als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs etabliert (Evidenzgrad A) und wurde in die Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen [31]. Außerdem stellt das forcierte Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second; FEV<sub>1</sub>) einen Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität dar. Anhand verschiedener Modelle konnte FEV<sub>1</sub> als bedeutsamer Prädiktor für das Patientenüberleben [32] bestätigt werden [12, 33-36]. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) empfiehlt zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF FEV<sub>1</sub>% als primären Endpunkt, weil FEV<sub>1</sub> den stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität darstellt [37]. Auch der G-BA hat das FEV<sub>1</sub> in Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen bereits als wichtigen Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft [38-40].

Die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen nimmt mit der Progression der Lungenerkrankung zu [35, 41-43]; auch steigt der Anteil von CF-Patienten, die  $\geq 1$  pulmonale Exazerbation pro Jahr haben an, wenn Patienten das Teenager- oder junge Erwachsenenalter erreichen [30]. Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion [44] und einer frühen Mortalität assoziiert [41, 45]. Dabei sind die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufene Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel [46]. Anhand des FEV<sub>1</sub>% lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patienten solche Exazerbationen das Fünfjahresüberleben zusätzlich verkürzen [35]. Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das Einjahresüberleben erheblich verkürzen [41].

Die CF geht oft mit einem schlechteren **körperlichen Wachstum** und einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher [10]: 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 [47]. 18 % der Kinder mit CF sind leichter als die von den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) festgelegte fünfte Perzentile des Körpergewichts, und 16 % der Kinder sind kleiner als die vom CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße [48]. Eine **Gedeihstörung** mit verringertem Body Mass Index (BMI) als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar [49]. Der G-BA hat den BMI bereits in früheren Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen als wichtigen und bewertungsrelevanten Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft [38-40].

Auch die **extrapulmonalen Manifestationen** der Erkrankung resultieren aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chloridionen durch das CFTR-Protein. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die als pathognomonisch gelten und zu Diagnosezwecken verwendet werden. Die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas bis hin zu einer vollständigen Pankreasinsuffizienz betreffen die Mehrheit der Patienten schon in einem frühen Kindesalter im Gastrointestinaltrakt [50, 51], CF-assoziierte Lebererkrankung (Cystic Fibrosis-Related Liver Disease; CFLD) [52] und CF-assoziiertes Diabetes mellitus (Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus; CFRD) stellen weitere wichtige und patientenrelevante Manifestationen einer verringerten oder fehlenden CFTR-Aktivität dar. Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF

Klinisches Bild	Prävalenz	Beginn
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20 % [13, 53] distales Darmverschluss-Syndrom: 15 % [53]	Säuglingsalter, Kindheit
männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97 % [17]	Säuglingsalter
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85 % [54]	Säuglingsalter, Kindheit
Lebererkrankung	27-35 % [14, 55]	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5 % Osteopenie: 38 % [56]	Jugend/Erwachsenenalter
CFRD	bis zu 50 % im Alter von 30 Jahren [35]	Jugend
bösartige Tumoren	bösartige Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Dickdarm, Dünndarm, Pankreas, Leber/Gallenwege, Ösophagus); Odds Ratio von 6,5 für das Auftreten dieser Tumoren im Vergleich zu Personen ohne CF [8]	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei der R117H-Mutation als Klasse IV-Mutation liegt eine eingeschränkte Leitfähigkeit der einzelnen Chloridkanäle vor. Für R117H wird diese Reduktion mit ca. 15 % gegenüber dem Wildtyp angegeben, d. h. ca. 85 % der Aktivität verbleiben [9]. Die Wahrscheinlichkeit offener Chloridkanäle als Maß der Kanal-Aktivität, ist für die R117H-Mutation jedoch um ca. 70 % des Wertes des Wildtyps verringert, d. h. diese Wahrscheinlichkeit beträgt bei dieser Mutation nur noch ca. 30 % von der des Wildtyps [9]. Im Zusammenwirken der kombinierten Funktionseinschränkung ergibt sich eine CFTR-Gesamtaktivität von ca. 20-25 % des Normwertes bei Vorliegen einer R117H-Mutation. Wegen der verringerten Kanal-Aktivität wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gating-Mutationen (Klasse III-Mutationen) zugeordnet [23]. Bei den Gating-Mutationen (Anwendungsgebiete A und B für Ivacaftor) liegt insgesamt eine (zwischen den einzelnen Mutationen noch einmal unterschiedlich stark ausgeprägte) stärkere Reduktion der Wahrscheinlichkeit offener Chloridkanäle als bei der R117H-Mutation vor (Wahrscheinlichkeit bei Gating-Mutationen bei nur noch maximal 5 % von der des Wildtyps) [9, 57]. Durch dieses prinzipiell einheitliche Charakteristikum der Aktivitätseinschränkung der Chloridkanäle ist die Ausgangssituation vor Therapie mit Ivacaftor bei der R117H-Mutation mit der der Gating-Mutationen funktionell als vergleichbar anzusehen.

Vom klinischen Bild her ist zu beachten, dass bei Patienten mit R117H-Mutation die Erkrankung häufig erst in fortgeschrittenem Alter auffällig wird. So ergibt sich aus den Daten des großen US-amerikanischen CF-Registers ein mittleres Diagnosealter von 13,7 Jahren für Patienten mit der R117H-Mutation [19]. Aus Registerdaten ergibt sich weiterhin eine langsamere bzw. verzögerter einsetzende Krankheitsprogression als z. B. bei Patienten mit Gating-Mutationen oder F508del-Mutation. Jedoch ist auch bei Patienten mit der R117H-Mutation eine stetige, sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV<sub>1</sub>) und eine ebenso stetige Zunahme typischer CF-Symptome mit dem Alter zu verzeichnen. Dazu gehört, dass obwohl die meisten Patienten mit der R117H-Mutation zwar zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion aufweisen, diese jedoch ein erhöhtes Risiko besitzen, eine Pankreasinsuffizienz im Verlauf zu entwickeln. Ebenfalls bemerkenswert für das klinische Bild der Patienten mit R117H-Mutation ist, dass sich bei ca. 80 % der Erwachsenen eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* findet, die bei diesen Patienten bis zum zweiten Lebensjahr zu höchstens einem Drittel auftritt [58].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Kalydeco® (Wirkstoff Ivacaftor) wurde mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 16. November 2015 auch in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen [59]:

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

Die Zielpopulation entspricht der vorstehenden Beschreibung des Anwendungsgebietes.

### 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-Symptomatik ist individuell sehr verschieden und unterscheidet sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. CF-Patienten leiden häufig an einer schweren multiplen und progredienten Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, bereits bei Kindern typische CF-Symptome zeigt, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert [5, 60].

#### Derzeitige Behandlungsoptionen von CF: symptomatische Therapien (BSC)

Das Ziel der derzeit verfügbaren Therapieoptionen bei CF-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, die mit CF-assoziierten Symptome zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten aufgrund einer Pankreasinsuffizienz [61-63].

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren medikamentösen, symptomatischen Therapien gemäß der Best Practice Leitlinien der European Cystic Fibrosis Society [63]. Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe [64-67]. Eine vergleichsweise geringe Zahl an empfohlenen pharmakologischen Behandlungsoptionen verfügt jedoch über eine spezifische Zulassung bei CF.

Tabelle 3-3: Derzeit verwendete symptomatische Therapien der CF

Therapie	Beispiel	Wirkweise
<b>Mit Indikation bei CF</b>		
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert [63, 66]	Tobramycin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert [68]	Dornase alfa	Rekombinante humane DNase I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme [63]	Pankreatin, Pankreaslipase	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
Sekretolytika	Mannitol, Carbocistein	Schleimlösung

Therapie	Beispiel	Wirkweise
<b>Ohne Indikation bei CF</b>		
Bronchodilatoren [66, 69]	Salbutamolsulfat	$\beta_2$ -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert [70]	3-7 %-iges NaCl	Inhaliertes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika [71]	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika [72]	Azithromycin	Antibiotika/Entzündungshemmer
Kortikosteroide, inhaliert	Beclomethason, Fluticason	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)
Sekretolytika	Ambroxol, Bromhexin, Acetylcystein	Schleimlösung
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression hinauszögern [73].

Trotz der verfügbaren symptomatischen 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 [74, 75]. So zeigen sich negative Auswirkungen sowohl im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patienten, nachgewiesen anhand der standardisierten und validierten Short-Form (SF)-Gesundheitsfragebögen SF-36 und SF-50 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [76, 77]. Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised [78], einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche, die Lebensqualität von Patienten mit CF betreffende, reduzierende Faktoren [79]. Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität [80]. Infolgedessen werden Depressionen bei CF-Patienten und deren Pflegepersonen konsistent häufiger verzeichnet als in der Allgemeinbevölkerung [80, 81].

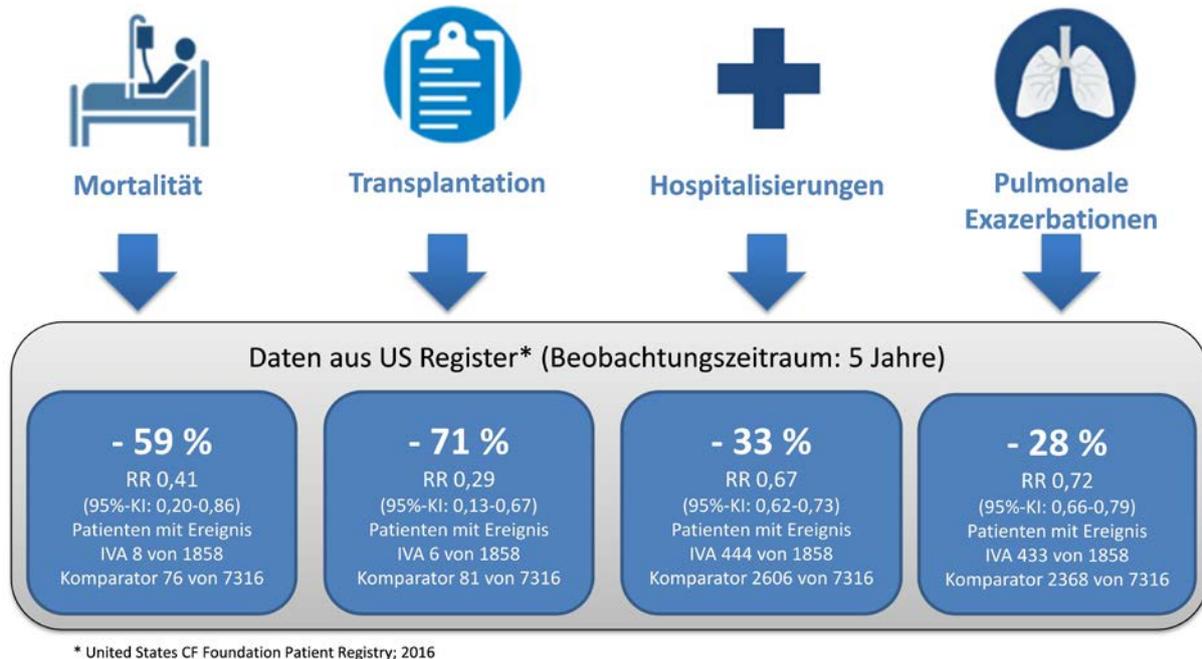
Aufgrund der bisher zur Verfügung stehenden unzureichenden symptomatischen Therapieansätze beträgt das Sterbealter bei CF-Patienten im Median 30,7-33,6 Jahre [2, 82-84]. Gemäß den aktuellen Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers betrug das mediane Sterbealter von CF-Patienten im Jahr 2017 32 Jahre (25. bis 75. Perzentil: 23 bis 39 Jahre) [2]. Im Gegensatz dazu haben heute geborene Kinder mit CF, u. a. aufgrund von flächendeckendem Screening, frühzeitiger Intervention und der zunehmenden Verfügbarkeit von kausalen Therapien eine wesentlich längere Lebenserwartung; ein aktuelles Register prognostiziert für heute geborene Kinder mit CF ein medianes Überleben von ca. 46,2 Jahren bis 52,3 Jahren [82-84].

Für Patienten mit R117H-Mutation (Klasse IV-Mutation) ist die Lebenserwartung zwar vergleichsweise besser als bei CF-Patienten mit Mutationen der Klassen I bis III. Aus dem US-amerikanischen CF-Register ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 50 Jahren (95 %-Konfidenzintervall 47,1 bis 55,9 Jahre) für Patienten mit den Mutationsklassen IV und V. Im Vergleich dazu betrug die mediane Überlebenszeit für Patienten der Hochrisiko-Klassen I bis III 36,3 Jahre [20]. Aktuelle Daten für Deutschland aus dem Jahr 2016 zeigen eine mittlere Lebenserwartung von 81 Jahren [85]. Diese stark erhöhte Mortalität ist also auch bei Mutationen wie R117H, die insgesamt einen milderen Krankheitsverlauf zur Folge haben, ein dramatischer Faktor, der für die Patienten und für die Gesellschaft weitreichende Folgen hat, solange nicht erfolgreich kausal therapiert werden kann.

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der CF-Patienten, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für wirksamere und kausale Therapieoptionen zur Behandlung dieser Erkrankung.

Ivacaftor stellt eine kausale Therapie für CF-Patienten mit Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Durch den Wirkstoff Ivacaftor wird die Offenwahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine erhöht (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransportes, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit [86] über die bisherigen Verbesserungen durch eine symptomatische Therapie hinaus profitiert (siehe auch Abbildung 3-3). Somit adressiert Ivacaftor den therapeutischen Bedarf.

**Registerbasierte Beobachtungsstudie zur Sicherheit von Ivacaftor unter Realbedingungen zeigen klinisch relevanten Langzeitnutzen**



Quelle: modifiziert nach [87]

Abbildung 3-3: Ergebnisse registerbasierter Langzeitstudie zu Ivacaftor unter Realbedingungen.

Die Daten in Abbildung 3-3 wurden im Rahmen einer durch die EMA beauftragten Post Authorisation Safety Study erhoben. Die Vorlage dieser Daten bei der EMA führte im Oktober 2018 zur Aufhebung der Überwachungsauflagen (schwarzes Dreieck) für Kalydeco®.

### 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.*

Ivacaftor (Kalydeco®) als Tabletten werden angewendet zur:

- Behandlung von Patienten mit CF 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 [59] (siehe Anwendungsgebiete A und B).
- Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt [59].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, betrachtet.

#### **Bisherige Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland**

In Deutschland wird die Zahl der erkrankten Patienten – gemäß detaillierter Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der CF in Deutschland, welche dem aktuellen Berichtsband des Deutschen Mukoviszidose-Registers 2017 aus dem Jahr 2018 entnommen werden können – auf ungefähr 6.100 geschätzt [2].

Das deutsche Mukoviszidose-Register wurde jeweils als valide Quelle in vorherigen Nutzenbewertungen herangezogen [38-40, 88, 89]. Ebenso wurde der analoge Bericht Qualitätssicherung Mukoviszidose aus dem Jahre 2011 für die Nutzenbewertung von Ivacaftor – Anwendungsgebiet A – vom G-BA als valide Quelle anerkannt [90]. Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet D wird der aktuelle Berichtsband des Deutschen Mukoviszidose-Registers 2017 herangezogen [2]. Da der aktuelle Berichtsband jedoch keine genaue Aussage darüber zulässt, wie viele Patienten ab 18 Jahren eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Anzahl der homozygoten Patienten mit R117H ist nicht bekannt), in der Angabe des Berichtsbandes nur der Gesamtanteil an genotypisierten Patienten mit jener Mutation enthalten ist, und hierunter zudem auch Patienten fallen, die jünger als 18 Jahre sind, besteht eine geringfügige Unsicherheit für die im weiteren Verlauf durchgeführten Herleitungen.

Die Prävalenz aus den Berichtsbänden des deutschen Mukoviszidose-Registers ab 2013 (erschienen 2016) unterscheidet sich deutlich von der aus den Berichtsbänden bis einschließlich 2012. In den früheren Auswertungen war eine erhebliche Zahl von registrierten, aber hinsichtlich ihres Überlebens ungeklärten, Patienten enthalten. Dies wurde mittlerweile bereinigt. Damit existiert mit der Zahl von 6.106 registrierten Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband 2017, der 2018 erschienen ist [2]) nunmehr eine verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenzangabe. Es handelt sich dabei um die Punktprävalenz für das Jahr 2017. Diese deckt sich auch hinreichend mit der Angabe der Zahl der Patienten, die mindestens einmal im Berichtsjahr 2012 in einem der CF-Zentren vorstellig wurden (Berichtsband 2012, der 2013 erschienen ist). Diese Zahl wurde für 2012 mit 5.111 angegeben [91] und geht damit äußerst plausibel der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d. h. nach der Datenbereinigung, voraus (2013 = 5.101 CF-Patienten; [92]).

Die Inzidenz der CF ist regional deutlichen Schwankungen unterworfen, da eine Abhängigkeit der Häufigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit besteht. Generell ist die Inzidenz in Asien und Afrika deutlich niedriger als in Amerika und Europa, da Kaukasier häufiger betroffen sind [93]. Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenz der zentraleuropäischen Länder relativ gut übereinstimmt und demgegenüber beispielsweise für Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen ausgewiesen werden und für Irland mit 1:1.353 (0,74 ‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird [94, 95]. 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 [94, 95]. Daher ist der Angabe der Prävalenz, die für Deutschland direkt aus dem langjährig bestehenden Mukoviszidose-Register stammt, höhere Verlässlichkeit beizumessen.

### **Geschlechter- und Altersverteilung**

Generell sind keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz bezüglich des Geschlechts bekannt. Auch die Prävalenz zeigt diesbezüglich keine relevanten Unterschiede, da die hohe Sterblichkeit zwischen den Geschlechtern nicht relevant unterschiedlich ist.

Dem Berichtsband 2017 können die Angaben zur Geschlechter- und Altersverteilung entnommen werden [2]. In der nachfolgenden Tabelle 3-4 wird die Altersverteilung der CF-Patienten mit dazugehörigem prozentualen Anteil angegeben.

Tabelle 3-4: Altersverteilung der CF-Patienten auf Basis des Mukoviszidose-Registerbandes

Altersgruppe	Anzahl an Patienten <sup>a</sup>	Anteil an Patienten in %
≥ 18 Jahre	3.545	58,1 <sup>b</sup>
12 - 17 Jahre	901 <sup>b</sup>	14,75
6 - 11 Jahre	901 <sup>b</sup>	14,75
2 - 5 Jahre	513 <sup>b</sup>	8,4
< 2 Jahre	244 <sup>b</sup>	4
<b>Gesamt</b>	<b>6.104<sup>c</sup></b>	<b>100</b>

a: Die Berechnung der Anzahl an Patienten pro Altersgruppe erfolgt auf Basis der Abbildung 2 des Registerbandes [2]. Hier wird die Altersverteilung der CF-Betroffenen 2017 dargestellt. Auf Basis dieser Daten wurde mittels des Dreisatzes die Anzahl an CF-Patienten ermittelt.  
b: gerundet.  
c: Aufgrund der ungenauen Angaben der Abbildung 2 des Registerbandes [2] ergibt sich eine geringfügige Unsicherheit bei der aufaddierten Gesamtanzahl von n = 2 Patienten.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: [2]

Wie aus Tabelle 3-4 und dem Berichtsband [2] ersichtlich, ist der Großteil der im Register aufgeführten CF-Patienten (58,1 %) ≥ 18 Jahre. Das mittlere Alter liegt im Schnitt bei 21,9 Jahren (22,3 Jahre für männliche Patienten, 21,5 Jahre für weibliche Patienten; [2]). Zudem ist die Geschlechterverteilung der im Register aufgeführten CF-Patienten nahezu ausgeglichen (3.174 männliche Patienten vs. 2.932 weibliche Patienten; [2]).

*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 CF handelt es sich um eine genetische Erkrankung, sodass bei gleichbleibender Inzidenz und in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen. In der Analyse der Angaben aus dem deutschen Mukoviszidose-Register 2017 [2] für die Jahre 2014 bis 2017 (siehe Tabelle 3-5) 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 einer geänderten Auswertungsmethodik (im Vergleich zum Berichtsjahr 2016) resultieren sowie zu einem gewissen Anteil aus der Nachregistrierung von Patienten, die bisher nicht erfasst worden waren. Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Trend für maximal fünf weitere Berichtsjahre so fortsetzen könnte (d. h. bis zum Berichtsjahr 2022). Für die weiteren drei Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden sollte (die Änderungen für die nächsten fünf Jahre nach dem Stand des vorliegenden Dossiers sollen hier dargestellt werden, d. h. für 2020 bis 2024), wird von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret davon ausgegangen, dass die Prävalenz in der Zielpopulation für die kommenden zwei Berichtsjahre d. h. 2018 bis 2019 mit ca. 5 % pro Jahr leicht ansteigt (mittlerer Anstieg um 315 Patienten pro Jahr, ermittelt aus dem (aufgerundeten) Anstieg der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2014 bis 2017). Danach sollten Datenbereinigungen des Mukoviszidose-Registers und eventuelle Nachregistrierungen abgeschlossen sein (diese werden sich mit dem Berichtsband für die Daten des Jahres 2018 (der 2019 erscheinen wird) über insgesamt fünf Jahre erstreckt haben), sodass ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen danach nicht angenommen wird. Die Prävalenz wird ab dem Jahr 2020 bis zum Jahr 2024 (Ende des hier geforderten fünfjährigen Vorhersageintervalls) daher als konstant angenommen (siehe Tabelle 3-5).

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 1. September 2016 [96] sollte nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl führen, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch nicht generell mehr Patienten auftreten sollten. Dies ist dadurch begründet, dass CF-Patienten, abhängig von ihrer CFTR-Mutation und dem individuellen Schweregrad der CF, aufgrund ihrer Symptome auch später im Leben diagnostiziert werden.

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Angaben in Tabelle 3-5 um die Prävalenz von CF-Patienten handelt.

Tabelle 3-5: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2017 (berichtete Werte) und 2018 bis 2024 (Extrapolation)

<b>Patienten zum Stichtag im deutschen Mukoviszidose-Register</b>	<b>2014<sup>a</sup></b>	<b>2015<sup>a</sup></b>	<b>2016<sup>b</sup></b>	<b>2017<sup>c</sup></b>	<b>2018<sup>d</sup></b>	<b>2019<sup>d</sup></b>
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.187	5.331	5.720	6.106	6.421	6.736
<b>Patienten zum Stichtag im deutschen Mukoviszidose-Register</b>	<b>2020<sup>e</sup></b>	<b>2021<sup>e</sup></b>	<b>2022<sup>e</sup></b>	<b>2023<sup>e</sup></b>	<b>2024<sup>e</sup></b>	-
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.736	6.736	6.736	6.736	6.736	
a: Datenstand zum 28.10.2016. b: Datenstand zum 11.09.2017. c: Datenstand zum 18.09.2018. d: Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2014 bis 2017: Anstieg um 315 Patienten/Jahr (aufgerundet auf ganze Patientenzahl). e: Fortschreibung der extrapolierten Patientenzahl des Jahres 2019, als konstant angenommen (siehe Text). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [2, 92, 97]						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a,b</sup>
Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	30	26
a: gerundet. b: 30 Patienten (Patienten in der Zielpopulation) x 87,2 % (Anteil der Patienten in der GKV). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Der Anteil der CF-Patienten im Mukoviszidose-Register beläuft sich auf 6.106 Patienten. Gemäß des Berichtsbandes liegt für 6.055 Patienten (d. h. 99,2 %) eine Genotypisierung vor [2].

Es wird angenommen, dass die Verteilung der Altersstruktur sowie des Genotyps der registrierten Patienten zu jener der genotypisierten Patienten analog ist.

Gemäß Angaben des Berichtsbandes 2017 haben 52 der genotypisierten Patienten eine R117H-Mutation im CFTR-Gen (siehe Tabelle 3-7; [2]).

Nach Extrapolation der Anzahl der Patienten der Zielpopulation (unter Berücksichtigung des Anteils der genotypisierten Patienten) auf die Gesamtzahl der im Mukoviszidose-Register aufgeführten Patienten, ergibt sich eine Maximalzahl von 30 Patienten in der Zielpopulation in Deutschland (siehe Tabelle 3-7).

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten in der Zielpopulation im Alters- bzw. Gewichtsbereich, die gesetzlich krankenversichert sind, wird die Annahme getroffen, dass der Anteil der Personen an der Gesamtbevölkerung, die ab 18 Jahre sind und mindestens 25 kg Körpergewicht haben, dem analogen Anteil an Personen, die gesetzlich krankenversichert sind, entspricht. Diese Annahme ist zur Ableitung der Patientenzahl im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Alters- bzw. Gewichtsbereichs detaillierte Verteilung der Patienten im Bereich der GKV nicht zugänglich ist.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuell verfügbaren Angabe 82.792.400 Einwohner [98]. Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 72.229.000 Versicherte [99].

Unter Anwendung des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung Deutschlands (87,2 % [98, 99]) ergibt sich eine (aufgerundete) Prävalenz von 26 GKV-Patienten in der Zielpopulation für Deutschland. Der Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Rechenschritt	Ergebnis
Anteil der Patienten mit CF im Mukoviszidose-Register	6.106
Anteil der Patienten mit CF im Mukoviszidose-Register mit Genotypisierung	6.055
Anteil der Patienten mit CF im Berichtsband mit einer R117H-Mutation an allen genotypisierten Patienten im Mukoviszidose-Register	52
Anteil der Patienten mit CF ab 18 Jahren im Berichtsband, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, an allen genotypisierten Patienten im Mukoviszidose-Register <sup>a</sup> (58,1 % x 52 Patienten)	30 <sup>b</sup> (58,1%)
Davon 87,2 % GKV-Versicherte <sup>a,c</sup> (30 x 0,872)	26 <sup>b</sup>
<p>a: ausgehend von der Anzahl der Patienten ab 18 Jahre mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen.  b: gerundet.  c: Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen ab 18 Jahre an der Gesamtbevölkerung identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten ab 18 Jahre an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) [98, 99].  Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quellen: [98, 99]</p>	

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	beträchtlich	26
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Ivacaftor profitieren.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Quellen für die Beschreibung der Erkrankung sind mittels einer Handrecherche im Juni 2019 zu der Krankheit ermittelt worden. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen.

Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die symptomatischen Therapien in Form der BSC ermittelt. Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren auf aktuellen Daten des Deutschen Mukoviszidose-Registers bzw. den weiteren in diesem Abschnitt zitierten öffentlich zugänglichen Quellen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk D, Schubert-Zsilavec M. Repairing mutated proteins - development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Expert opinion on drug discovery. 2013;8:691-708.
2. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
3. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8:50-9.
4. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989;245(4922):1066-73.
5. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373:1891-904.
6. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. Top Med Chem. 2008:91-120.
7. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annual review of medicine. 2007;58:157-70.
8. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. Clinical Respiratory Medicine (Third Edition). Philadelphia: Mosby; 2008. p. 593-604.
9. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl<sup>-</sup> channels with altered pore properties. Nature. 1993;362:160-4.
10. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. J Pediatr. 1992;120:533-40.
11. 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:e87796.
12. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. Pediatric research. 1997;41:161-5.
13. van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. Current gastroenterology reports. 2011;13:265-70.

14. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13:529-36.
15. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut*. 2007;56:1153-63.
16. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*. 2008;149:2790-7.
17. Chen H, Ruan YC, Xu WM, Chen J, Chan HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Human reproduction update*. 2012;18:703-13.
18. 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. *European journal of human genetics : EJHG*. 2005;13:959-64.
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;361:1671-6.
20. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130:1441-7.
21. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67:117-33.
22. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMDB). CFMDB Statistics; 2019. Adresse: <http://genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
23. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2014;52:47-57.
24. US Cystic Fibrosis (CF) Foundation JHU, The Hospital for Sick Children. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) Database; 2019. Adresse: [https://cftr2.org/mutations\\_history](https://cftr2.org/mutations_history). Aufgerufen am: 07.06.2019.
25. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1:158-63.
26. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K, editors. *Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)* 2000. p. 173-94.
27. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(8):956-65.
28. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1:148-57.

29. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax*. 2013;68(7):643-51.
30. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62:360-7.
31. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*. 2007;61:e1-40.
32. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326:1187-91.
33. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):24-9.
34. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52:313-7.
35. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*. 2001;153:345-52.
36. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Statistics in medicine*. 2002;21:1271-87.
37. Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. London, UK: European Medicines Agency. 2008.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Ivacaftor. 2012.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Ivacaftor (erweiterte Anwendungsgebiete). 2016.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). 2014.

41. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171:158-64.
42. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:91-100.
43. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166:1550-5.
44. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012;40(1):61-6.
45. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respiratory care*. 2009;54:769-75; discussion 75-6.
46. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17:1-6.
47. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical nutrition*. 2000;19:387-94.
48. 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;112:588-92.
49. 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;56:746-50.
50. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiological reviews*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
51. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1992-2001.
52. Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. Cystic fibrosis related liver disease - another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*. 2014;15:13529-49.
53. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28:279-88.
54. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *Journal of clinical gastroenterology*. 1999;29:138-42.
55. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30:1151-8.

56. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcified tissue international*. 2009;86:1-7.
57. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros*. 2012;11(3):237-45.
58. O'Sullivan BP, Zwerdling RG, Dorkin HL, Comeau AM, Parad R. Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the DeltaF508/R117H-7T genotype. *Pediatrics*. 2006;118:1260-5.
59. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
60. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *Bmj*. 2007;335:1255-9.
61. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
62. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition; 2017. Adresse: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
63. 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.
64. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:637-42.
65. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178:921-8.
66. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
67. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139:813-20.
68. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD001127.

69. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31:80-8.
70. 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;354:241-50.
71. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14:567-73.
72. 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 : the journal of the American Medical Association*. 2010;303:1707-15.
73. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107:1-13.
74. 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;45:1167-72.
75. 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.
76. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121:64-72.
77. Yi MS, Tsevat J, Wilmott RW, Kotagal UR, Britto MT. The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference? *J Pediatr*. 2004;144:711-8.
78. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128:2347-54.
79. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;46(1):36-44.
80. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14:582-8.
81. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:784-92.

82. Canadian Cystic Fibrosis Registry. The Canadian Cystic Fibrosis Registry - 2017 Annual Data Report; 2018. Adresse: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/Registry%20Report%202017/2017%20Registry%20Annual%20Data%20Report.pdf>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
83. UK Cystic Fibrosis Registry. Cystic Fibrosis strength in numbers. UK Cystic Fibrosis Registry, Annual Data Report 2017; 2018. Adresse: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/registryreports>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
84. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2017 Patient Registry Annual Data Report; 2018. Adresse: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
85. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory, Life expectancy, Data by country; 2018. Adresse: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.SDG2016LEXv?lang=en>. Aufgerufen am: 12.06.2019.
86. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;0:1-10.
87. Volkova N, Evans J, Higgins M, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Real-world outcomes in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: 2016 US and UK CF registry analyses. Belgrade, Serbia. 2018.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2016.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2013.
91. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut; 2013.
92. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
93. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0020. 2017.

94. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. *J Cyst Fibros.* 2011;10 Suppl 2:S7-S15.
95. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):450-3.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016.
97. Nährlich L, Burkhardt M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
98. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011\_Bevölkerungsstand zum 31.12.2017; 2019. Adresse: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
99. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF18Bund Stand: Juni 2018; 2018. Adresse: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf). Aufgerufen am: 07.06.2019.

### 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 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in der Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral: 2-mal täglich eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor	kontinuierlich	365
<b>zVT</b>				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1]</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Behandlungsmodus von Ivacaftor**

Laut der Fachinformation von Kalydeco-Tabletten bestehen folgende Anwendungshinweise [1]:

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

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

### Behandlungsmodi für die zVT (BSC)

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde die BSC als zVT benannt (Abschnitt 3.1.1). 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 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 % Natriumchlorid; NaCl) löst den Schleim in den unteren Atemwegen. Bei vielen CF-Patienten besteht zudem eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Zudem wird Untergewicht oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden ebenfalls dauerhaft über das ganze Jahr hin angewendet. Bei den zuvor genannten Therapieoptionen ist zu beachten, dass manche Medikamente erst ab einem Alter von sechs Jahren angewendet werden sollen. Da die BSC patientenindividuell unterschiedlich ist, können in diesem und in den folgenden Abschnitten keine Angaben zum Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer sowie zu den Kosten angegeben werden.

*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 3-9). 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral: 2-mal täglich eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor	365
<b>zVT</b>			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1]</p>			

## Ivacaftor

Die CF ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit chronischen Symptomen, die bis heute mit keinem bestehenden Therapieansatz heilbar ist. Im Gegensatz zu den bis dato auf dem Markt verfügbaren Medikamenten für dieses Anwendungsgebiet setzt Ivacaftor an der Ursache der Erkrankung an – dem aufgrund einer Mutation bestehenden Defekt des CFTR-Proteins. Diese Behandlungsstrategie ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert primär die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. Dennoch stellt die Behandlung mit Ivacaftor keine Heilung der CF dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime (Tabelle 3-10).

### zVT

Da die zVT von Ivacaftor, BSC, patientenindividuell unterschiedlich ist, können keine Angaben zu den Behandlungstagen angegeben werden.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	365	1 Tablette à 150 mg	Tagesdosis laut Fachinformation <sup>a</sup> : 300 mg Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 Tage x 300 mg Ivacaftor → 109.500 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr (Amtliche DDD: 300 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>a</sup>
<b>zVT</b>				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
<p>a: Die DDD gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Codes für Ivacaftor (DDD = 300 mg Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen) entspricht der empfohlenen Tagesdosis laut Fachinformation [1, 2].            Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.            Quellen: [1, 2]</p>				

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).

### Ivacaftor

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für die Behandlung mit Ivacaftor ergibt sich aus den Angaben der Fachinformation für Kalydeco® und wird in Milligramm in Tabelle 3-11 dargestellt [1].

### zVT

Die zVT von Ivacaftor, BSC, stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann und sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten richtet. Daher kann der Jahresdurchschnittsverbrauch für die BSC nicht angegeben werden.

### 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 <sup>a,b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	21.337,31 (56 Tabletten à 150 mg)	20.117,54 [1,77; 1.218,00] <sup>a,b</sup>
<b>zVT</b>		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V b: Die Berechnungen der Kosten wurden mit Microsoft Excel 2013 vorgenommen und basieren auf nicht gerundeten Zahlen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 3]		

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

### **Ivacaftor**

Der Apothekenabgabepreis in der Packung mit 56 Tabletten beträgt für die Wirkstärke 21.337,31 € (inklusive 19 % MwSt.; basierend auf einem Herstellerabgabepreis von 17.400,00 €) und wurde der Lauer-Taxe entnommen (Abrufdatum: 15. August 2019; [3]). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers (7 % des Herstellerabgabepreises) in Höhe von 1.218,00 € pro Packung [4].

Somit ergeben sich für eine Packung Kalydeco® (56 Tabletten à 150 mg Ivacaftor) Kosten für die GKV in Höhe von 20.117,54 €

### **zVT**

Die zVT von Ivacaftor, BSC, stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten richtet. Daher können die Kosten für die BSC nicht angegeben werden.

### **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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Leberfunktionstests (Bestimmung der ALT und AST)	1-mal vor Therapiebeginn sowie 1-mal im Quartal im ersten Behandlungsjahr, sodann 1-mal jährlich	1 bis 5
<b>zVT</b>				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert Quelle: [1]				

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.

### Ivacaftor

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

### zVT

Die zVT von Ivacaftor, BSC, stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann und sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten richtet. Daher können die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die BSC hier und im Folgenden nicht angegeben werden.

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
Bestimmung der AST (EBM 32069)	0,25
Bestimmung der ALT (EBM 32070)	0,25
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5]	

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

### Ivacaftor

Die Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST) erfolgt nach der einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffer 32069 und wird mit je 0,25 € vergütet, die Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT) erfolgt nach EBM-Ziffer 32070 und wird ebenfalls mit je 0,25 € vergütet [5]. Die Bestimmung von AST und ALT soll vor Therapiebeginn sowie im ersten Behandlungsjahr einmal im Quartal und sodann jährlich erfolgen. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von je 0,25 € vor Beginn der Therapie sowie von je 1,00 € im ersten Behandlungsjahr und von je 0,25 € in den Folgejahren.

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 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Bestimmung der AST	1-5 x 0,25 = 0,25 bis 1,25	6,50 bis 32,50 (26 Patienten x 0,25 bis 1,25)
		Bestimmung der ALT	1-5 x 0,25 = 0,25 bis 1,25	6,50 bis 32,50 (26 Patienten x 0,25 bis 1,25)
<b>zVT</b>				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 6]				

### Ivacaftor

Sowohl für die Bestimmung der ALT als auch der AST fallen pro Patient Kosten in Höhe von 1,25 € im ersten Jahr und 0,25 € in den Folgejahren an. Somit ergeben sich Kosten für jede der beiden Bestimmungen für die gesamte Population (26 Patienten) in Höhe von 32,50 € im ersten Jahr und 6,50 €/Jahr in den Folgejahren (Tabelle 3-15).

### zVT

Die zVT von Ivacaftor, BSC, stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten richtet. Daher können die Zusatzkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die BSC nicht angegeben werden.

### 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) 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 <sup>a, b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ivacaftor (Kalydeco <sup>®</sup> ) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	262.247,00 bis 262.249,00	6.818.422,09 bis 6.818.474,09
<b>zVT</b>			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Berechnungen der Kosten wurden mit Microsoft Excel 2013 vorgenommen und basieren auf nicht gerundeten Zahlen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [1, 6]</p>			

#### Ivacaftor

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV folgt den in Tabelle 3-17 dargestellten Kalkulationen.

Tabelle 3-17: Detaillierte Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV

Rechenschritt	Ergebnis in Euro <sup>a</sup>
<b>Ivacaftor<sup>a</sup></b>	
Kosten für eine Packung mit 56 Tabletten (150 mg) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	20.117,54
Entspricht Jahrestherapiekosten für 1 Patient (20.117,54 €/ 56 Tabletten in einer Packung x 2 Tabletten täglich x 365 Tage)	262.246,50
Gesamtjahreskosten bei 26 Patienten (262.246,50 € x 26)	6.818.409,09
<b>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</b>	
Gesamtjahreskosten bei 1 Patient, minimal: (0,25 €+ 0,25 €)	0,50
Gesamtjahreskosten bei 1 Patient, maximal: (1,25 €+ 1,25 €)	2,50
Spanne bei 1 Patient	0,50 bis 2,50
Gesamtjahreskosten bei 26 Patienten, minimal: 26 x (0,25 €+ 0,25 €)	13,00
Gesamtjahreskosten bei 26 Patienten, maximal: 26 x (1,25 €+ 1,25 €)	65,00
Spanne bei 26 Patienten	13,00 bis 65,00
<b>Summe</b>	
Gesamtjahrestherapiekosten bei 1 Patient inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	262.247,00 bis 262.249,00
Gesamtjahrestherapiekosten bei 26 Patienten inkl. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6.818.422,09 bis 6.818.474,09
<p>a: Die Rechenschritte gelten für Ivacaftor (Kalydeco<sup>®</sup>) 150 mg Tabletten. Die Berechnungen der Kosten wurden mit Microsoft Excel 2013 vorgenommen und basieren auf nicht gerundeten Zahlen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [6]</p>	

**zVT**

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

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeit steht für Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass sukzessive alle in Frage kommende Patienten behandelt wurden bzw. werden könnten.

Kontraindikationen neben stattgehabter Organtransplantation bestehen bei der Behandlung mit Ivacaftor nur bei Überempfindlichkeit gegen die aktive Substanz oder deren Trägerstoffe [1]. Eine Quantifizierung dieser Patientengruppe ist nicht möglich.

Therapieabbrüche traten in der zugrunde gelegten Studie VX11-770-110 kaum bzw. gar nicht auf und können somit vernachlässigt werden. Im Detail brachen zwei Studienteilnehmer des Ivacaftor-Arms die Studie ab. Einer der Studienteilnehmer brach die Studie aufgrund von Schwangerschaft (sich selbst- oder den Partner betreffend) ab, der andere Studienteilnehmer brach die Studie aufgrund einer anderen non-Compliance, d. h. aufgrund der Nichteinhaltung der erforderlichen ophthalmologischen Untersuchung beim Screening, ab [7].

*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.*

Seit der Zulassung von Ivacaftor kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle für eine Behandlung mit Ivacaftor in Frage kommende Patienten auch tatsächlich mit dem Arzneimittel behandelt werden. Durch einige zu erwartende Therapieabbrüche und wegen einer generell nicht zu erwartenden 100 %-igen Compliance-Rate, wird der Versorgungsanteil zudem reduziert werden. Wegen der weiteren Einflüsse des individuellen Zeitpunkts einer Therapieinitiierung und der insgesamt aus diesen Faktoren resultierenden Variabilität der tatsächlichen Arzneimittelkosten wird hier auf die Angabe eines konkreten Betrags für die Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Sämtliche in Abschnitt 3.3 getroffene Aussagen zu Ivacaftor wurden der Fachinformation entnommen [1].

Angaben aus der Lauer-Taxe (Abrufdatum: 15. August 2019; [3]) und der Fachinformation zu Ivacaftor wurden herangezogen, um folgende Informationen über die Behandlung mit Ivacaftor zu ermitteln:

- Behandlungsmodus
- Apothekenabgabepreis, Herstellerabgabepreis und gesetzlichen Pflichtrabatte zur Berechnung der Arzneimittelkosten.

Der EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung wurde zur Ermittlung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen herangezogen [5].

Die DDD wird der amtlichen Fassung für den ATC-Code von Ivacaftor des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK entnommen [2].

Die Berechnungen der Kosten wurden mit Microsoft Excel 2013 vorgenommen und basieren auf nicht gerundeten Zahlen [6].

### 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) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
2. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. 2019.
3. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe - Kalydeco 150 mg Filmtabletten; 2019. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. Aufgerufen am: 15.08.2019.
4. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist. 2017.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2019. 2019.
6. Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2019.
7. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX11-770-110. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have The R117H-CFTR Mutation. 26.03.2014. Version 1.0. 2014.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation zu Kalydeco® [1]. Da diese sowohl die Angaben zur Mono- als auch zur Kombinationstherapie mit Symkevi® enthält werden im Folgenden aus Gründen der Vollständigkeit die Angaben auch zur Kombinationstherapie dargestellt. Eine Kombinationstherapie von Kalydeco® mit Symkevi® liegt jedoch nicht im Anwendungsgebiet.

#### Anwendungsgebiete

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

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

Kalydeco-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit CF 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.

#### Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF 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 Cytochrom P450 (CYP) 3A-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).

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).

#### ***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 3-18 anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 3-18: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4*
<b>Morgendosis</b>				
Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tablette	✓	-	✓	-
Ivacaftor 150 mg-Tablette	-	✓	-	✓
<b>Abenddos</b>				
Ivacaftor 150 mg-Tablette	-	-	-	-
* Die Einnahme von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg oder Ivacaftor 150 mg-Tabletten ist an alternierenden Tagen fortzusetzen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

***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).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.)

*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 3-19). 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 3-19 und Abschnitte 4.4 und 5.2).

Tabelle 3-19: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie und die Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	<b>Kalydeco-Monotherapie</b>	<b>Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor</b>
<b>Leichte Einschränkung (Child-Pugh-Klasse A)</b>	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung
<b>Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)</b>	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich.
<b>Schwere Einschränkung (Child-Pugh-Klasse C)</b>	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.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

### ***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 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).

**Gegenanzeigen**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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 FEV<sub>1</sub> zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der G970R-Mutation des CFTR-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-II-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV<sub>1</sub> (siehe Abschnitt 5.1). 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).

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).

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 genannt ist, nicht gegeben werden.

### ***Auswirkungen auf Leberfunktionstests***

Mäßige Transaminasenanstiege (ALT oder 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 der oberen Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal; 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).

### ***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).

### ***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).

### ***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.

### ***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).

### *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).

### *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).

### *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“.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-Glycoprotein (P-gp) und ein potentieller Inhibitor von Cytochrom P450 (CYP) 2C9. In-vitro-Studien zeigten, dass Ivacaftor kein Substrat für Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3 oder P-gp ist. Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten Substrate von Breast Cancer Resistance Protein (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 (Fläche unter der Kurve; Area Under the Curve; AUC) um 89 %, und die Abnahme von Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1; 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).

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 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).

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).

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).

### ***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 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.

## **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). 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).

## **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) 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.

## **Überdosierung**

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.

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

Es bestehen keine Abweichungen zu den zuvor genannten Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Annex IIB des European Public Assessment Report (EPAR) verweist auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung), siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokuments [2].

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

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

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

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

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die im Template oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR und dort ist Folgendes aufgeführt [2]:

#### **Risk-Management-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

**Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

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

Tabelle 3-20: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Langzeit-Wirksamkeitsstudie zum Vergleich der Krankheitsprogression bei Kindern mit CF (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 CF, die nie mit Kalydeco behandelt wurden.	Interimsanalyse 1: 12/2017 Interimsanalyse 2: 12/2019 Interimsanalyse 3: 12/2021 Abschließender Bericht: 12/2023
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige mögliche Risiken</b>		
Hepatotoxizität	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</b></p> <p><u>Auswirkungen auf Leberfunktionstests</u></p> <p>Mäßige Transaminasenanstiege (ALT oder 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 &gt; 5-Fach über dem ULN oder ALT oder AST &gt; 3-Fach über dem oberen Normalwert mit Bilirubin &gt; 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).</p> <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></p> <p>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).</p>	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><b>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b>  <u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u>  <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>            Transaminasenanstiege            Während der 48-wochigen placebokontrollierten Studien 1 und 2 mit Ivacaftor-Monotherapie bei Patienten ab 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von &gt; 8, &gt; 5 oder &gt; 3 × ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 3,7 %, 3,7 % bzw. 8,3 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,0 %, 1,9 % bzw. 8,7 %. Zwei Patienten, je einer unter Placebo und Ivacaftor, setzten die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen, jeweils auf &gt; 8 × ULN, dauerhaft ab. Bei keinem der mit Ivacaftor behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf &gt; 3 × ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf &gt; 1,5 × ULN. Bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bildeten sich die meisten Transaminasenanstiege auf bis zu 5 × ULN ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Bei den meisten Patienten mit Transaminasenanstiegen auf &gt; 5 × ULN wurde die Ivacaftor-Gabe unterbrochen. In allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und anschließend wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>In den placebokontrollierten Phase-III-Studien (bis zu 24 Wochen) mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor war die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von &gt; 8, &gt; 5 oder &gt; 3 × ULN vergleichbar zwischen den mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten; 0,2 %, 1,0 % und 3,4 % bei den mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor behandelten Patienten bzw. 0,4 %, 1,0 % und 3,4 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Ein Patient (0,2 %) unter der Therapie und 2 Patienten (0,4 %) unter Placebo setzten die Behandlung wegen erhöhter Transaminasen dauerhaft ab. Keine der mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten brachen die Behandlung wegen erhöhter Transaminasenwerte ab.</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>            Bei Kalydeco® handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Katarakt	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</b></p> <p><u>Katarakte</u></p> <p>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).</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</b></p> <p>Bei juvenilen Ratten mit Exposition gegenüber Ivacaftor ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt, die das 0,22-Fache der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (Maximum Recommended Human Dose; MRHD) betrug, basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten bei Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde weder bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Trächtigkeitstag mit Ivacaftor behandelt worden waren, noch bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer Ivacaftor-Exposition unterlagen, noch bei 7 Wochen alten Ratten und auch nicht bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit Ivacaftor behandelt wurden, beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>Bei Kalydeco® handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Begleitbehandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren zusammen mit Ivacaftor</p>	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u>  <b>Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b>  <u>Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren</u>  <i>Kalydeco-Monotherapie</i>  Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). 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).  <i>Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor</i>  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).  <b>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b>  <u>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln</u>  <i>CYP3A-Induktoren</i>  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).  <i>CYP3A-Inhibitoren</i>  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).  <b>Fachinformation Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</b>  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.</p>	<p>nicht zutreffend</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:</p> <p><b><u>CYP3A-Induktoren</u></b></p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 %, und die Abnahme von M1 war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung von Kalydeco (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>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.</p> <p><b><u>CYP3A-Inhibitoren</u></b></p> <p>Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (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).</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosis (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruit-saft, 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).</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>Bei Kalydeco® handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Kardiale Arrhythmien	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</b></p> <p>Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.</p> <p>Ivacaftor war mit geringfügigen Abnahmen der Samenbläschengewichte, einer Abnahme des Gesamtfertilitätsindex und der Anzahl der Trächtigkeiten bei weiblichen Tieren, die mit behandelten männlichen Tieren gepaart wurden, sowie mit einer signifikanten Abnahme der Zahl von Corpora lutea und Implantationsstellen mit einer daraus resultierenden Abnahme der durchschnittlichen Wurfgröße und der durchschnittlichen Zahl lebensfähiger Embryonen pro Wurf bei den behandelten weiblichen Tieren verbunden. Der No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) für die Fertilitätsergebnisse liegt bei einer Expositionshöhe von ungefähr dem 4-Fachen der systemischen Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten bei Erwachsenen nach Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie in der MRHD.</p> <p>In der prä- und postnatalen Studie senkte Ivacaftor die Überlebens- und Laktationsindizes und führte zu einer Abnahme der Körpergewichte der Jungtiere. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungtiere liegt bei einer Expositionshöhe von etwa dem 3-Fachen der systemischen Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten nach Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie bei Erwachsenen in der MRHD. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde ein Übertritt von Ivacaftor in die Plazenta beobachtet.</p> <p>Bei juvenilen Ratten mit Exposition gegenüber Ivacaftor ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt, die das 0,22-Fache der MRHD betrug, basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten bei Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde weder bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Trächtigkeitstag mit Ivacaftor behandelt worden waren, noch bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer Ivacaftor-Exposition unterlagen, noch bei 7 Wochen alten Ratten und auch nicht bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit Ivacaftor behandelt wurden, beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>Bei Kalydeco® handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u>  <b>Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</b>  <u>Schwangerschaft</u>            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). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Kalydeco während der Schwangerschaft vermieden werden.</p> <p><u>Stillzeit</u>            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.</p> <p><u>Fertilität</u>            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).</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>            Bei Kalydeco® handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament. Schwangere erhalten ein Formular zur Nachverfolgung.</p>	nicht zutreffend
Anwendung bei Kindern im Alter zwischen 12 Monaten und 11 Jahren	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u>  <b>Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b>  <u>Kinder und Jugendliche</u>            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.</p> <p>Eine geeignete Dosis für Kinder unter 6 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg kann mit Kalydeco-Tabletten nicht erreicht werden.</p>	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.</p> <p>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.</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b></p> <p><u>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</u></p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten ab 6 Jahren unter Ivacaftor in den gepoolten 48-wöchigen placebokontrollierten Phase-III-Studien mit einer Inzidenz auftraten, die mindestens 3 % und bis zu 9 % höher war als im Placeboarm, waren Kopfschmerzen (23,9 %), oropharyngeale Schmerzen (22,0 %), Infektion der oberen Atemwege (22,0 %), verstopfte Nase (20,2 %), Bauchschmerzen (15,6 %), Nasopharyngitis (14,7 %), Durchfall (12,8 %), Schwindel (9,2 %), Hautausschlag (12,8 %) und Bakterien im Sputum (12,8 %). Transaminasenanstiege traten bei 12,8 % der mit Ivacaftor behandelten Patienten versus 11,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.</p> <p>Bei Patienten zwischen 2 und weniger als 6 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen verstopfte Nase (26,5 %), Infektion der oberen Atemwege (23,5 %), Transaminasenanstiege (14,7 %), Hautausschlag (11,8 %) und Bakterien im Sputum (11,8 %).</p> <p>Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten gehörten Bauchschmerzen und Transaminasenanstiege (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Sicherheitsdaten der Ivacaftor-Monotherapie wurden bei 19 Patienten im Alter zwischen 12 und weniger als 24 Monaten, 34 Patienten zwischen 2 und weniger als 6 Jahren, bei 61 Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Jahren und bei 94 Patienten im Alter zwischen 12 und weniger als 18 Jahren untersucht. Die Sicherheitsdaten von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor wurden bei 98 Patienten zwischen 12 und unter 18 Jahren ausgewertet.</p> <p>Die Sicherheitsprofile in den verschiedenen Altersgruppen von Kindern und Jugendlichen decken sich im Allgemeinen und stimmen auch mit dem bei erwachsenen Patienten überein.</p> <p>In der 24-wöchigen offenen klinischen Studie der Phase-III mit Ivacaftor-Monotherapie bei 34 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (Studie 7) lag die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) &gt; 3 × ULN bei den Patienten bei 14,7 % (5/34).</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Alle 5 Patienten hatten ALT- oder AST-Höchstspiegel von <math>&gt; 8 \times \text{ULN}</math>, die nach Unterbrechung der Behandlung mit Ivacaftor-Granulat wieder zum Ausgangsniveau zurückkehrten. Bei einem Patienten wurde Ivacaftor dauerhaft abgesetzt. Bei Kindern zwischen 6 und weniger als 12 Jahren betrug die Inzidenz von Patienten mit Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) auf <math>&gt; 3 \times \text{ULN}</math> bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 15,0 % (6/40) und bei den Patienten, die Placebo erhielten, 14,6 % (6/41). Bei einem einzigen mit Ivacaftor behandelten Patienten (2,5 %) dieser Altersgruppe kam es zu einem ALT- und AST-Anstieg auf <math>&gt; 8 \times \text{ULN}</math>. Die maximalen Leberwertanstiege (ALT oder AST) fielen bei Kindern und Jugendlichen generell höher aus als bei älteren Patienten. In fast allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und später wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe wieder erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Fälle mit positiver Rechallenge (Wiederauftreten des Transaminasenanstiegs nach Reexposition) wurden beobachtet.</p> <p>Während der 24-wöchigen, offenen klinischen Studie der Phase-III mit Patienten im Alter von 12 Monaten bis weniger als 24 Monaten (Studie 8) lag die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) <math>&gt; 3</math>, <math>&gt; 5</math> und <math>&gt; 8 \times \text{ULN}</math> (über dem oberen Normalwert) bei den Patienten bei 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) bzw. 11,1 % (2/18). Bei keinem der Patienten kam es zu einer Erhöhung des Gesamtbilirubins. Keiner der mit Ivacaftor behandelten Patienten brach die Behandlung wegen erhöhter Transaminasenwerte ab. Die beiden Patienten mit ALT oder AST-Höchstwerten von <math>&gt; 8 \times \text{ULN}</math> unterbrachen die Behandlung und nahmen anschließend die Ivacaftor-Behandlung erfolgreich wieder auf (siehe Abschnitt 4.4 zur Behandlung erhöhter Transaminasen).</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</b></p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die auf Grundlage der in Studien der Phase-II und III beobachteten Ivacaftor-Spiegel prognostizierte und mithilfe einer Populations-Pharmakokinetik-Analyse bestimmte Exposition gegenüber Ivacaftor ist in Tabelle 7 auf Seite 10 nach Altersgruppen aufgelistet.</p> <p>Die pharmakokinetischen Parameter von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor bei Kindern und Jugendlichen (12- bis 17-Jährige) sind mit denen von Erwachsenen vergleichbar (siehe Tabelle 8 auf Seite 10).</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>Bei Kalydeco® handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Sicherheit bei Patienten mit Herzerkrankungen	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</b></p> <p>Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.</p> <p>Ivacaftor war mit geringfügigen Abnahmen der Samenbläschengewichte, einer Abnahme des Gesamtfertilitätsindex und der Anzahl der Trächtigkeiten bei weiblichen Tieren, die mit behandelten männlichen Tieren gepaart wurden, sowie mit einer signifikanten Abnahme der Zahl von Corpora lutea und Implantationsstellen mit einer daraus resultierenden Abnahme der durchschnittlichen Wurfgröße und der durchschnittlichen Zahl lebensfähiger Embryonen pro Wurf bei den behandelten weiblichen Tieren verbunden. Der NOAEL für die Fertilitätsergebnisse liegt bei einer Expositionshöhe von ungefähr dem 4-Fachen der systemischen Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten bei Erwachsenen nach Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie in der MRHD.</p> <p>In der prä- und postnatalen Studie senkte Ivacaftor die Überlebens- und Laktationsindizes und führte zu einer Abnahme der Körpergewichte der Jungtiere. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungtiere liegt bei einer Expositionshöhe von etwa dem 3-Fachen der systemischen Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten nach Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie bei Erwachsenen in der MRHD. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde ein Übertritt von Ivacaftor in die Plazenta beobachtet.</p> <p>Bei juvenilen Ratten mit Exposition gegenüber Ivacaftor ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt, die das 0,22-Fache der MRHD betrug, basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten bei Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde weder bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Trächtigkeitstag mit Ivacaftor behandelt worden waren, noch bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer Ivacaftor-Exposition unterlagen, noch bei 7 Wochen alten Ratten und auch nicht bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit Ivacaftor behandelt wurden, beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>Bei Kalydeco® handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Patienten mit moderater oder schwerwiegender Leberfunktionsstörung</p>	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></p> <p>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 auf Seite 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 auf Seite 2 und Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b></p> <p><u>Auswirkungen auf Leberfunktionstests</u></p> <p>Mäßige Transaminasenanstiege (ALT oder 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 &gt; 5-Fach über dem ULN oder ALT oder AST &gt; 3-Fach über dem oberen Normalwert mit Bilirubin &gt; 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).</p> <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></p> <p>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).</p>	<p>nicht zutreffend</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><b>Fachinformation Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</b></p> <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></p> <p>Nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Ivacaftor wiesen erwachsene Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) im Vergleich zu anhand demographischer Angaben zugeordneten gesunden Probanden eine ähnliche maximal gemessene Ivacaftor-Konzentration (maximum observed concentration; <math>C_{max}</math>) (Mittelwert [<math>\pm</math> SD] von 735 [331] ng/ml), jedoch einen ungefähr 2-Fachen Anstieg der Ivacaftor-<math>AUC_{0-\infty}</math> (Mittelwert [<math>\pm</math> SD] von 16.800 [6.140] ng*h/ml) auf. Simulationen für die Vorhersage der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor im Steady-State zeigten, dass die Reduktion der Dosis von 150 mg alle 12 Stunden auf 150 mg einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu vergleichbaren minimal gemessene Konzentrationen (minimum observed concentration; <math>C_{min}</math>)-Werten im Steady-State führen würde, wie man sie mit einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden bei Erwachsenen ohne eingeschränkte Leberfunktion erreicht. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine Anpassung der Kalydeco-Monotherapie empfohlen (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).</p> <p>Nach mehrmaliger Gabe von Ivacaftor und Tezacaftor über 10 Tage zeigten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) einen Anstieg der Ivacaftor-AUC um 50 % und eine Erhöhung der Tezacaftor-AUC um 36 % und der Tezacaftor-<math>C_{max}</math> um 10 %. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird eine Anpassung des Behandlungsregimes von Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor empfohlen für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).</p> <p>Zu den Auswirkungen einer stark eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) auf die Pharmakokinetik der Ivacaftor-Monotherapie oder der Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor wurden keine Studien durchgeführt. Die Höhe des Expositionsanstiegs bei diesen Patienten ist unbekannt, aber es ist davon auszugehen, dass die Exposition höher sein dürfte als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Die Anwendung einer Kalydeco-Monotherapie oder von Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird deshalb nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).</p> <p>Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung für notwendig erachtet.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Kalydeco® handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 3]		

Die in Tabelle 3-21 aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung unter der Behandlung mit Ivacaftor basieren auf der Fachinformation Kalydeco® [1] und den Abschnitten V und VI des Risk Management Plans der Europäischen Union (EU) [3].

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der Fachinformation zu Kalydeco-Tabletten [1],
- der Produktinformation zu Kalydeco® [2],
- dem EU-Risk Management-Plan zu Kalydeco [3].

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Produktinformation Kalydeco®. 0000.
3. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. EU-Risk Management Plan for 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 3-22 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 3-22 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 3-22: 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)
<b>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b>			
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). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden	ja

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)
2.	Überwachung der Leberfunktion	Mäßige Transaminasenanstiege (ALT oder 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 Risiko-faktoren (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). (S. 2, Abschnitt 4.4)	ja

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)
<b>Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</b>			
4.	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
5.	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

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)
<b>Überdosierung</b>			
6.	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
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: [1]</p>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: April 2019 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.*

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

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

EBM Stand: 3. 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) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2019. 2019.