

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 G

Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Monaten bis < 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

Stand: 24.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	33
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	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	90
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	14
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF	18
Tabelle 3-3: Derzeit verwendete symptomatische Therapien der CF	21
Tabelle 3-4: Altersverteilung der CF-Patienten auf Basis des Mukoviszidose-Registerbandes	27
Tabelle 3-5: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2018 (berichtete Werte) und von 2019 bis 2024 (Extrapolation)	29
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-7: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-10: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten (BSC)	46
Tabelle 3-11: Behandlungsmodi der repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente	46
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr bei den repräsentativen Medikamenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)	48
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei den repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamenten	51
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
Tabelle 3-17: Kosten der repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente	55
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	58
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	60
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente (pro Patient)	61

Tabelle 3-23: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Monaten	67
Tabelle 3-24: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.....	75
Tabelle 3-25: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	81
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	82
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen.	13
Abbildung 3-2: Klinische Organmanifestationen von CF.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
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
CYP	Cytochrom P450
DNase	Desoxyribonuklease
E	Einheiten
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FEV ₁	forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FEV _{1%}	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)
g	Gramm

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheit
INR	International Normalised Ratio
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6)
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRHD	empfohlene Höchstdosis für den Menschen (Maximum Recommended Human Dose)
msr	magensaftresistent
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalzlösung)
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glycoprotein
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten (United States)
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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®) als Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Mutation im CFTR-Gen aufweisen [1].

Ivacaftor (Kalydeco®) als Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen [2].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, betrachtet [1, 2]. 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll 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 dem Anwendungsgebiet *CF Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D Mutation im CFTR Gen* (Vorgangsnummer 2012-B-020) am 27. Juni 2012 statt. Darin wurde u. a. die zVT mit dem G-BA besprochen. Aufgrund des Orphan Drug Status wurde damals keine zVT benannt [3].

Das zweite Beratungsgespräch mit dem G-BA fand unter anderem zu dem Anwendungsgebiet *Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR Gen vorliegt* (Vorgangsnummer 2019-B-073) am 26. Juni 2019 statt. Darin wurde die zVT von Ivacaftor (Kalydeco®) mit dem G-BA besprochen. Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet *Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR Gen vorliegt* als zVT:

- BSC

bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [4]. 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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor im Anwendungsgebiet G Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt.

Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA in ähnlichen Fallkonstellationen im Anwendungsgebiet der CF in Beratungsgesprächen festgelegte sowie für zahlreiche Nutzenbewertungen herangezogene zVT BSC auch für die Nutzenbewertung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet gilt [5-8].

Seit der letzten Nutzenbewertung zu Ivacaftor sind im Indikationsgebiet der CF in dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine neuen Therapien zugelassen worden.

In Deutschland sind zur ursächlichen Behandlung der CF sogenannte CFTR-Modulatoren zugelassen. Hierbei handelt es sich um die drei Wirkstoffe Ivacaftor, Lumacaftor und Tezacaftor. Die Festkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) und Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) (in Kombination mit Kalydeco®) sind nicht für die gleichen Mutationsklassen und Altersstufen wie Ivacaftor (Kalydeco®) zugelassen [1, 2, 9-11]. Sie qualifizieren sich daher nicht als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Anders als die kausal wirkenden Medikamente Kalydeco®, Orkambi® und Symkevi® dienen alle anderen in der Behandlung der CF eingesetzten Medikamente lediglich der Linderung der Symptomatik der CF und ihrer Komplikationen, ohne das biochemische Defizit der verringerten Menge und/oder Funktion der CFTR-Proteinkanäle zu adressieren. Eine spezifische Zulassung für die CF liegt für wenige der eingesetzten Medikamente vor. Zusammenfassend werden diese symptomatischen Ansätze auch als BSC bezeichnet.

Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der derzeit auf dem Markt verfügbaren Medikamente zur Behandlung der CF mit den genannten Mutationen ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet daher BSC. Vertex folgt der vom G-BA bestimmten zVT für das Anwendungsgebiet *Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt* (Vorgangsnummer 2019-B-073); d. h. der älteren Patientenpopulation mit der identischen Mutation.

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 vorliegende Anwendungsgebiet G wurde den aktuellen Fachinformationen entnommen [1, 2].

Außerdem wurden die Niederschriften zum G-BA-Beratungsgespräch von Ivacaftor sowie für Lumacaftor/Ivacaftor und die Beschlüsse zu Lumacaftor/Ivacaftor [5-8] zitiert, sowie die Fachinformationen von Orkambi® Filmtabletten und Granulat und Symkevi® herangezogen [9-11].

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® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. 2020.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2012-B-020). 2012.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2019-B-073). 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2012-B-050). 2012.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
9. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019.
10. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten. Stand: Januar 2019.
11. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Granulat im Beutel. Stand: Januar 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 seltene, autosomal-rezessive, progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind [1]. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten aktuell mit 6.340 angegeben [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 stehen für CF-Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen keine Therapien, die den zugrundeliegenden Defekt adressieren, zur Verfügung.

Pathophysiologie der CF

Die CF wird durch Defekte im CFTR-Protein verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen. Das CFTR-Gen codiert ein Protein aus 1.480 Aminosäuren und stellt einen durch zyklisches Adenosinmonophosphat regulierten Chloridionenkanal 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-Austausches 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 Organen wie Atemwegen, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwegen und Reproduktionsorganen [8, 9].

Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über den CFTR-Kanal aus den Epithelzellen sezerniert. Im Extrazellulärraum sind Chloridionen für die Bildung eines dünnen, salzigen Flüssigkeitsfilms notwendig. Bei CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle sezerniert werden. Dadurch ist außerhalb der Zelle weniger Salz vorhanden und durch den entstehenden osmotischen Druck wird dem Extrazellulärraum Wasser entzogen. Der Flüssigkeitsfilm außerhalb der Zelle wird dadurch trockener, verfestigt sich und wird zu zähem Schleim, der die physiologische Funktion der betroffenen Organe beeinträchtigt und einen Nährboden für die

Besiedelung mit Bakterien bildet, wodurch es zu Entzündungen kommt. Die wiederkehrenden bzw. chronischen Entzündungen und Infektionen führen zu einer Vernarbung und Fibrosierung der Lunge. Die dadurch zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der CF (9).

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

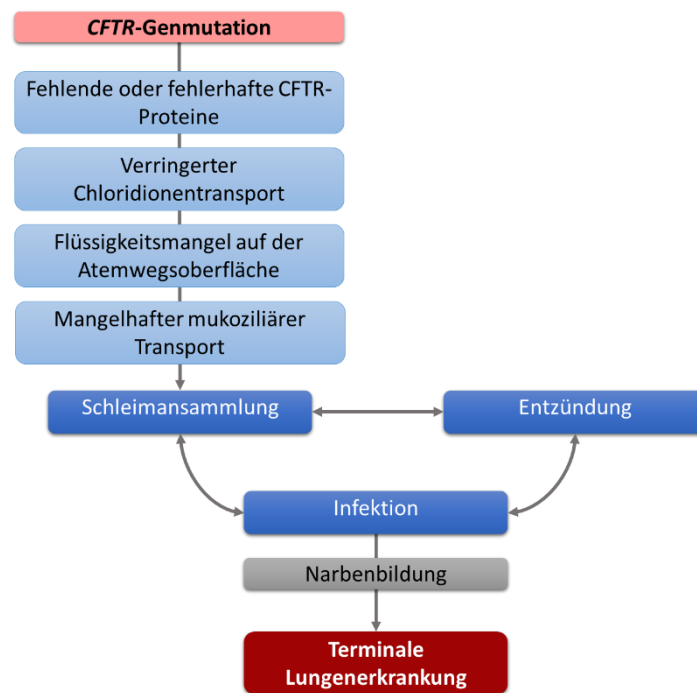


Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen.

Quelle: [8]

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2089 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt [10], von denen aktuell 352 als krankheitsverursachend eingeschätzt [11] und die auf Basis ihrer Wirkung auf das CFTR-Protein in sechs verschiedenen Mutationsklassen zusammengefasst werden [12, 13]. 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. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein an die Zelloberfläche. Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Für Klassifikationssysteme, die fünf Klassen beschreiben, sind die Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht.

Die Klassen I-III sind generell mit schwereren, die Klassen IV-VI mit mildereren Verläufen assoziiert. In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

Art des Mangels	Mutations- klasse (Mutations- Beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	I (R553X, G542X, 1717-1G→A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, 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, R117H, R334W)	gestörte Ionenleitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	Chloridtransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [12, 14]			

Die für das vorliegende Anwendungsgebiet 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 Offenwahrscheinlichkeit der Chloridionenkanäle wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gating-Mutationen zugeordnet [12].

Klinisches Bild der CF, insbesondere in jungem Alter

Die Symptome der CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen 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 [15-17]. Trägt der CF-Patient verschiedene krankheitsverursachende Mutationen der CFTR-Gene auf beiden Chromosomen, so kommt es vorwiegend zur Ausprägung der Symptome des milderen Defekts. CF-Patienten mit Mutationen, bei denen die CFTR-Aktivität nicht vollständig aufgehoben ist, haben weniger, bzw. langsamer progrediente Symptome; bei Mutationen, die mit keiner oder nur sehr geringer CFTR-Aktivität assoziiert sind, treten schwerwiegende Symptome auf [18]. Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken [13]. Gerade bei sehr jungen Kindern sind Pankreasdysfunktion [19] und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus [20-22] die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF, aber auch eingeschränkte Lungenfunktion und Lebererkrankung sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent.

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

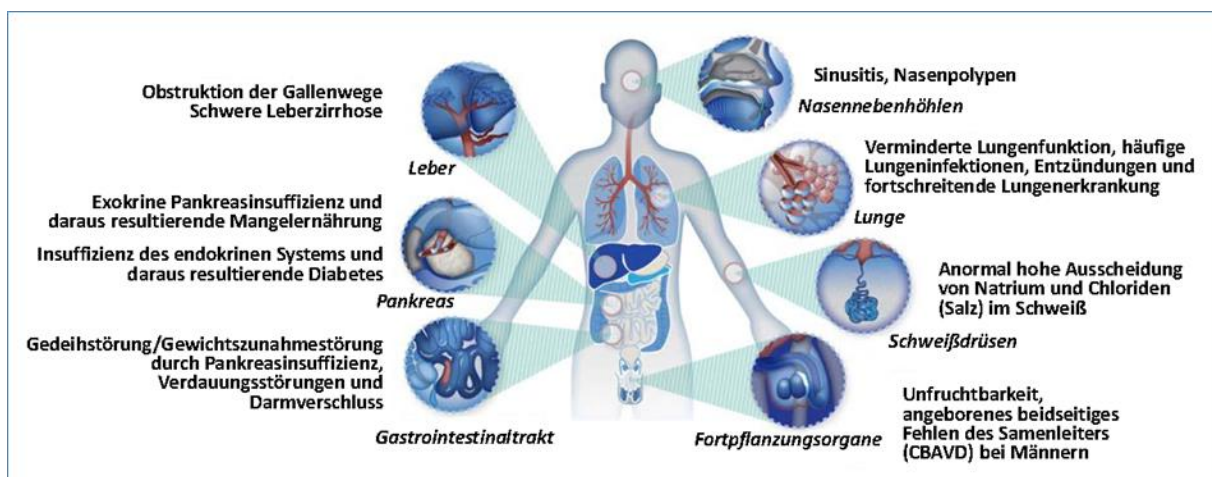


Abbildung 3-2: Klinische Organmanifestationen von CF.

Quelle: [5]

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen **pulmonale** und **gastrointestinale Komplikationen** im Vordergrund. Ungefähr 90 % aller CF-Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf. Pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache. Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen dabei wesentlich die Lebensqualität und -erwartung von CF-Patienten [23]. Bereits intrauterin können die pankreatogene Maldigestion und intestinale Dysfunktion zu einem Mekoniumileus führen, welcher bei etwa 11 % bis zu 20 % der Neugeborenen mit CF auftritt und häufig mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist [24, 25]. 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 [26]. Diese Veränderungen dominieren schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge. 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) [27, 28]. Trotz dieser strukturellen Veränderungen ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig unauffällig [27]. 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]. Bei über 40 % aller CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei der Anteil der kolonisierten Patienten mit dem Alter zunimmt. Über 30 % aller CF-Patienten leiden unter Asthma.

Der Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung erfolgt durch die Bestimmung des Anteils des forcierten Einsekundenvolumens (auch: Einsekundenkapazität) am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV_{1%}). Dieser Wert wird zudem für die Beurteilung des Verlaufs der CF herangezogen.

Die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen nimmt mit der Progression der Lungenerkrankung zu [31-34]; auch steigt der Anteil von CF-Patienten, die ≥ 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 [35] und einer frühen Mortalität assoziiert [31, 36]. Dabei sind die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufene Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel [37]. Anhand des FEV_{1%} lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patienten solche Exazerbationen das Fünfjahresüberleben zusätzlich verkürzen [33]. Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das Einjahresüberleben erheblich verkürzen [31].

Die CF geht oft mit einem schlechteren **körperlichen Wachstum** und einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher [38]. Möglicherweise führt die Stoffwechselerkrankung CF zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, in der Regel zusammen mit einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas und einer daraus resultierenden Maldigestion und Malabsorption [39]. Im Schnitt entwickeln bis zu 90 % der Kinder mit CF eine Pankreasinsuffizienz. Diese kann, je nach Genotyp, entweder bereits bei der Geburt manifestiert sein oder sich in den ersten Lebensjahren entwickeln. 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 [40]. Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des

Körperbaus verbunden [41, 42]. Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention [20, 43]. Eine **Gedeihstörung** mit verringertem Body Mass Index (BMI) als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert [44] und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar [45]. 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 [46-48]. Der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion kann durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise hinausgezögert werden [8, 49]. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kindern konsequente weitere Therapien wie z. B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und eine langfristig verbesserte Prognose [50]. Dies zeigt sich auch in der Gesamtschau der Ergebnisse der Ivacaftor-Behandlung von Kindern ab 12 bis < 24 Monaten [51], die zur Empfehlung der frühen Therapie dieser jungen Patientengruppe in der kürzlich überarbeiteten S3-Leitlinie führten [52].

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 [53, 54]; CF-assoziierte Lebererkrankung (Cystic Fibrosis-Related Liver Disease; CFLD) [55] und CF-assoziiierter Diabetes mellitus (Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus; CFRD) stellen weitere wichtige und patientenrelevante Manifestationen einer verringerten oder fehlenden CFTR-Aktivität dar. So liegt bei über 60 % der CF-Patienten eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor und zudem weisen ungefähr 15 % aller CF-Patienten hepatobiliäre Komplikationen, wie z. B. Gallensteine auf [56]. 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 % [24, 25] distales Darmverschluss-Syndrom: 15 % [24]	Säuglingsalter, Kindheit
männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97 % [57]	Säuglingsalter
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85 % [58]	Säuglingsalter, Kindheit
Lebererkrankung	27-35 % [59, 60]	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5 % Osteopenie: 38 % [61]	Jugend/Erwachsenenalter
CFRD	bis zu 50 % im Alter von 30 Jahren [33]	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.		

Klinisches Bild der CF bei Patienten mit R117H-Mutation

Bei der R117H-Mutation als Mutation, die sowohl Elemente einer Klasse III- als auch einer Klasse IV-Mutation zeigt, liegt sowohl eine verminderte Offenwahrscheinlichkeit, als auch eine eingeschränkte Leitfähigkeit der einzelnen Chloridionenkanäle vor. Für R117H wird die Reduktion der Leitfähigkeit mit ca. 15 % gegenüber dem Wildtyp angegeben, d. h. ca. 85 % der Leitfähigkeit verbleiben [9]. Die Wahrscheinlichkeit offener Chloridionenkanäle als Maß der Kanal-Aktivität (sog. Gating), 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]. Wegen der verringerten Kanal-Aktivität wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gating-Mutationen (Klasse III-Mutationen) zugeordnet [12]. Im Zusammenwirken der kombinierten Funktionseinschränkung ergibt sich eine CFTR-Gesamtaktivität von ca. 20-25 % des Normwertes bei Vorliegen einer R117H-Mutation. Es bleibt trotz mutationsbedingter Veränderung im CFTR-Protein eine Restfunktion erhalten, sodass ein reduzierter Chloridionentransport stattfinden kann.

Die CF ist stets eine progrediente, schwere und lebensverkürzende Erkrankung; auch bei Patienten mit einer R117H-Mutation, bei der die Aktivität des CFTR nicht vollständig aufgehoben ist, kommt es zu einer chronisch progredienten, multisystemischen Erkrankung, die jedoch im Gegensatz zu anderen Gating-Mutationen bzw. Klasse II-Mutationen langsamer progredient erscheint und dadurch die Illusion einer milderer Erkrankung erwecken kann [62]. Vor Einführung des flächendeckenden Neugeborenen-Screening wurden Patienten mit dieser Mutation aufgrund dessen auch später diagnostiziert, als beispielsweise Patienten mit Klasse II- oder anderen Klasse III-Mutationen [15]. 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 [15]. Aus Registerdaten ergibt sich weiterhin eine langsamere Krankheitsprogression als z. B. bei Patienten mit anderen Gating-Mutationen oder einer F508del-Mutation. Jedoch lassen sich auch bei Patienten mit R117H-Mutation bei Diagnose im Kindesalter bereits CF-typische Symptome wie erhöhte Chloridwerte im Schweiß, eine verringerte Lungenfunktion, schlechterer Ernährungsstatus, Pankreasinsuffizienz und Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* feststellen [15]. Mit zunehmendem Alter der Patienten mit R117H-Mutation ist eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende und sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion (gemessen mittels forciertem Einsekunden-volumen, FEV₁) [63-65] bis hin zu ähnlich dramatischen Einschränkungen der Lungenfunktion wie bei Patienten, die für die schwerwiegende F508del-Mutation homozygot sind, 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 sowie eine Infertilität [62]. Auch erfahren Patienten mit einer R117H-Mutation eine erhebliche Krankheitslast [66]. Vor allem im jungen Erwachsenenalter wird diese wahrgenommen durch den für die Erkrankung typischen Lungenfunktionsverlust und einem damit einhergehenden Lebensqualitätsverlust, sowie zunehmende Belastung durch pulmonale Exazerbationen (schwere Einschränkungen des Gesundheitszustands) und die multisystemischen Manifestationen der CF [66]. 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 [67].

Charakterisierung der Zielpopulation

Ivacaftor (Kalydeco®) ist mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 09.06.2020 nun auch in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen [68, 69]:

- Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.
- Ivacaftor (Kalydeco®) als Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Die Zielpopulation, Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, entspricht der vorstehenden Beschreibung des Anwendungsgebietes.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Die CF-Symptomatik ist individuell sehr verschieden und unterscheidet sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Wie bereits beschrieben, zeigen Patienten mit R117H-Mutation im Vergleich zu Patienten mit anderen Mutationen zwar eine verlangsamte Krankheitsprogression, dennoch verstärken sich die CF-typischen Symptome mit zunehmender Progression (mit zunehmendem Alter) und beeinflussen Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark. Daher besteht bereits bei Kindern ab 6 Monaten mit CF, die eine R117H-Mutation tragen ein hoher medizinischer Bedarf an medikamentösen Therapien, die kausal in die Pathogenese dieser genetischen Erkrankung eingreifen.

Im Folgenden wird schwerpunktmäßig auf die Bedeutung eines frühen Behandlungsbeginns zur Vermeidung von CF-Komplikationen sowie für eine lebenslang verringerte Symptomatik einschließlich einer höheren Lebenserwartung eingegangen. Daraus ergibt sich die immense Bedeutung der Indikationserweiterung von Ivacaftor für Kinder ab 6 Monaten bis < 18 Jahren mit einer R117H-Mutation (vorliegendes Anwendungsgebiet), da Ivacaftor die einzige Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellt, die den zugrundeliegenden Defekt adressiert. Ivacaftor wird bereits für Kinder ab 6 Monaten in der Indikation *Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R* angewendet (Vorgangsnummer 2019-12-15-D-500). Zudem wurde bereits ein Zusatznutzen in den Nutzenbewertungen für Patienten ab 12 bis < 24 Monaten sowie ab 2 Jahren mit Gating-Mutation nachgewiesen [70, 71].

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 [72-74].

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren medikamentösen, symptomatischen Therapien gemäß der Best Practice-Leitlinien der European Cystic Fibrosis Society [74]. Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe [75-78]. 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	Wirkweise	Beispiel	Zulassungsstatus bei Kindern
Mit Indikation bei CF			
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert [74, 77]	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa	Tobramycin	ab einer Woche
		Aztreonam	ab 6 Jahren
		Colistin	
DNase, inhaliert [79]	Rekombinante humane DNase I zur Reduktion der Schleimviskosität	Dornase alfa	ab 5 Jahren und FVC > 40 %
Pankreasenzyme [74]	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen	Pankreatin	keine Altersbeschränkung
Ohne Indikation bei CF			
Bronchodilatoren [77, 80]	β ₂ -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen	Salbutamolsulfat	ab 4 Jahren
Hypertone Salzlösung, inhaliert [81]	Inhalierendes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums	3-7 %-iges NaCl	keine Altersbeschränkung
Nicht-steroidale Antiphlogistika [82]	Entzündungshemmer	Ibuprofen	ab 6 Monate/7 kg
Makrolidantibiotika [83]	Antibiotika/Entzündungshemmer	Azithromycin	keine Altersbeschränkung/ab 15 kg
Kortikosteroide, inhaliert	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)	Beclometason	ab 5 Jahren
		Fluticason	ab 18 Jahren
Sekretolytika	Schleimlösung	Ambroxol	keine Altersbeschränkung
		Bromhexin	ab 2 Jahren
		Acetylcystein	ab 2 Jahren
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression hinauszögern [20]. So empfiehlt ein multidisziplinäres Komitee aus CF-Pflegepersonal und -Patientenvertretern in ihren Leitlinien zur Behandlung von CF mit CFTR-Modulatoren einen Behandlungsbeginn mit Ivacaftor bereits bei Kindern ab 2 Jahren, abhängig von der Lungenfunktion [84]. Die S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“ [52] gibt eine klare Empfehlung zur Anwendung von Ivacaftor bei Kleinkindern:

„Kinder im Alter zwischen 12-24 Monaten mit mindestens einer Gating Mutation (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, oder G1349D) und einem Gewicht von mindestens 7 kg sollten Ivacaftor als mutationsspezifische Therapien erhalten. [Empfehlungsgrad B]“.

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 [85]. Zudem stehen für Kinder und Kleinkinder nur sehr eingeschränkt symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Sport oder auch physiotherapeutisch angeleitete Atemtherapien, die selbstständig durchgeführt werden müssen, sind erst für ältere Kinder umsetzbar [86-89]. Des Weiteren dürfen Mukolytika wie beispielsweise Acetylcystein bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da es aufgrund ihrer Atemwegsbeschaffenheit und der begrenzten Fähigkeit des Abhustens von Schleim zu einer Blockierung der Atemwege kommen kann [90]. Die Wirkung des Bronchodilatators Salbutamol ist laut Fachinformation bei Säuglingen und Kleinkindern unter 18 Monaten nicht immer gewährleistet [91]. Die Behandlung mit den Entzündungshemmern Beclometason und Fluticason wird erst ab 5 bzw. 18 Jahren empfohlen [92, 93]. Daher stehen Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangig antibiotische Therapien zur Bekämpfung oder auch Prophylaxe von bakteriellen endobronchialen Infektionen zur Verfügung. Die medikamentöse Kontrolle der Symptome muss dauerhaft und lebenslang erfolgen und nimmt täglich mehrere Stunden in Anspruch [62]. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen stellt das einen erheblichen Eingriff in den Tagesablauf dar und wird so zu einer enormen physischen und psychischen Belastung [94, 95]. Bereits bei Kindern im Alter von 5 Jahren zeigt sich im Vergleich zu gesunden Kindern eine niedrigere Lebensqualität von CF-Patienten, welche mit pulmonale Exazerbationen, dem Ernährungsstatus und dem FEV₁ korreliert [96]. Es bestehen zudem zahlreiche, die Lebensqualität von Patienten mit CF betreffende, reduzierende Faktoren [97], zu welchen respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität gehörten [98]. Infolgedessen werden Depressionen bei CF-Patienten und deren Pflegepersonen konsistent häufiger verzeichnet als in der Allgemeinbevölkerung [98, 99]. Auch die Arbeitsfähigkeit von jugendlichen und erwachsenen CF-Patienten ist aufgrund der CF-Symptomatik, auftretender Komplikationen und der Durchführung des täglichen Therapieregimes eingeschränkt. Laut einer Übersichtsarbeit fühlen sich mehr als die Hälfte der CF-Patienten aufgrund der CF in ihrer Arbeit eingeschränkt. Von den CF-Patienten in Beschäftigung berichten 40 %, schon einmal eine Arbeitsstelle aufgrund der CF aufgegeben zu haben. Im Ergebnis der Übersichtsarbeit ist die Arbeitsfähigkeit von CF-Patienten mit den Faktoren FEV₁-Wert, Bildungsniveau, Selbsteinschätzung hinsichtlich Lebensqualität und Anzahl an Hospitalisierungen assoziiert [100].

Aufgrund der bisher zur Verfügung stehenden unzureichenden symptomatischen Therapieansätze beträgt das Sterbealter bei CF-Patienten im Median 30,7-33,6 Jahre [2]. Gemäß den aktuellen Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers betrug das mediane Sterbealter von CF-Patienten im Jahr 2018 33 Jahre (25. bis 75. Perzentil: 25 bis 42 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. 47,3 Jahren bis 52,1 Jahren [101-103].

Für Patienten mit R117H-Mutation ist die Lebenserwartung zwar vergleichsweise höher als bei CF-Patienten mit Mutationen, die mit keiner oder nur sehr geringer CFTR-Aktivität einhergehen. Aus dem US-amerikanischen CF-Register ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 50 Jahren (95 % Konfidenzintervall [KI] 47,1 bis 55,9 Jahre) für Patienten mit den Mutationsklassen IV und V; R117H gilt als eine Mutation, die sowohl der Klasse III, als auch der Klasse IV zugeordnet werden kann. Im Vergleich dazu betrug die mediane Überlebenszeit für Patienten mit Mutationen, die mit keiner oder nur sehr geringer CFTR Restfunktion einhergehen, 36,3 Jahre [16]. Aktuelle Daten für Deutschland aus dem Jahr 2016 zeigen eine mittlere Lebenserwartung der Bevölkerung von 81 Jahren. Diese stark erhöhte Mortalität ist also auch bei Mutationen wie R117H, die insgesamt einen mildereren 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 [15].

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastungen, 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 und zur Verlangsamung deren Progression.

Aus dem Überblick in Abschnitt 3.2.1 ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und eine langfristig verbesserte Prognose, da wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und deren symptomatischen Behandlung zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention führen [20, 43].

Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung des kausal wirksamen Medikaments Ivacaftor für Kinder bereits ab 6 Monaten besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten bei.

In dem Zusammenhang ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01. September 2016 hervorzuheben [104], welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume mit sich bringen wird.

In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühd Diagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben [105-109].

Für Patienten ab 12 Monaten mit Gating-Mutationen (Vorgangsnummern 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-478, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-481,) wurde vom G-BA bereits ein Zusatznutzen der Therapie mit Ivacaftor beschieden [71, 110-112]. In der Altersgruppe ab 12 bis < 24 Monate konnten numerische Verbesserungen in Bezug auf Körpergewicht und Körpergröße gezeigt werden. Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention Verbesserungen in der Körperstatur und –entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lungenfunktion beitragen. Zudem zeigten sich eine Verminderung der Chloridkonzentration im Schweiß sowie ein statistisch signifikanter Anstieg der fäkalen Elastase 1 um 164,7 µg/g, der besonders eindrücklich auf eine Restitution der Pankreasfunktion hindeutet. Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, wie wichtig ein frühzeitiger Behandlungsbeginn ist, da das Ziel der CF-Therapie gerade in einer jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist. Daher kann, insbesondere bei einer langfristigen Behandlung, bei CF-Patienten mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 6 Monaten, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands und eine verlängerte Lebenszeit der Patienten erwartet werden. Die bereits jetzt erfolgte Aufnahme in die kürzlich überarbeitete S3-Leitlinie unterstreicht die Bedeutung der Behandlung mit Ivacaftor für diese junge Patientengruppe [52].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ivacaftor

In der Gesamtschau der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten und der hohen körperlichen und psychischen Belastung zusammen mit der kurzen Lebenserwartung besteht daher bereits bei Säuglingen ab 6 Monaten bzw. Kindern und Jugendlichen mit CF, die eine R117H-Mutation tragen, ein hoher Bedarf an

- zielgerichteten, kausalen Therapieoptionen,
- Therapien, die frühzeitig die Progression der Erkrankung verlangsamen und eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen und
- Therapien, die das Überleben verlängern können.

Mit Ivacaftor steht eine Therapieoption zu Verfügung, die diesen hohen therapeutischen Bedarf deckt.

Mittels der hier vorliegenden Indikationserweiterung wird nun ein noch früherer Behandlungsbeginn für Patienten mit CF mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen ermöglicht. Dadurch kommen weitere positive Behandlungseffekte von Ivacaftor für Säuglinge ab 6 Monaten hinzu, vor allem in Hinblick auf die exokrine Pankreasfunktion. Das Verbessern und/oder Aufrechterhalten der Funktion der exokrinen Pankreas führt zu einer Verhinderung der pankreatogenen Maldigestion und frühzeitigen Verbesserung der Ernährungssituation, wodurch Gedeihstörungen verhindert werden. Das Verhindern von Wachstums- und Gedeihstörungen wirkt sich wiederum zusätzlich positiv auf die Gesamtentwicklung und auf die Lungenfunktion aus, wodurch Verbesserungen der Lebensqualität und der Lebenserwartung möglich sind. Dadurch kann Ivacaftor die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten positiv, nachhaltig beeinflussen. Somit adressiert Ivacaftor den therapeutischen Bedarf, CF-Patienten nach Diagnostizierung durch das Neugeborenen-Screening möglichst frühzeitig bestmöglich therapieren zu können.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen [69].

Ivacaftor (Kalydeco®) als Tabletten wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen [68].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, betrachtet.

Bisherige Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland

Eine detaillierte Angabe zur Prävalenz der CF in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen [113]. Das deutsche Mukoviszidose-Register und dessen Vorläufer, der Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose [114], wurden bereits als valide Quelle in den Nutzenbewertungen zu Tezacaftor/Ivacaftor [115, 116], Lumacaftor/Ivacaftor [50, 117, 118] und Ivacaftor [70, 71, 110-112, 119-121] vom G-BA anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen. Die aktuelle Quelle wurde daher für das vorliegende Dossier herangezogen.

Im Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2018 wird unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (6.289 Patienten) eine Anzahl von 57 R117H-Allelen aufgeführt, [113], dies entspricht 0,5 % aller Allele der registrierten und genotypisierten CF-Patienten in Deutschland. Da der aktuelle Berichtsband jedoch keine genaue Aussage darüber zulässt, wie viele Patienten unter 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 älter als 18 Jahre sind, besteht eine geringfügige Unsicherheit für die im weiteren Verlauf durchgeführten Herleitungen.

Die Prävalenz-Angaben aus den Berichtsbänden des deutschen Mukoviszidose-Registers ab dem Berichtsjahr 2013 (erschieden 2016) unterscheiden sich deutlich von denen aus den früheren Berichtsbänden bis inklusive dem Berichtsjahr 2012 (erschieden 2013, [122]). In den

früheren Auswertungen war eine erhebliche Zahl von registrierten, aber hinsichtlich ihres Überlebens ungeklärter, Patienten enthalten. Dies wurde mittlerweile bereinigt. Damit existiert mit der Zahl von 6.340 registrierten Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband 2018, erschienen 2019, [113]) nunmehr eine verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenzangabe. Es handelt sich dabei um die Punktprävalenz für das Jahr 2018. Diese deckt sich auch hinreichend mit der früheren Angabe der Zahl der Patienten, die mindestens einmal im Berichtsjahr 2012 in einem der CF-Zentren vorstellig wurden [122]. Diese Zahl wurde für das Berichtsjahr 2012 mit 5.111 angegeben [122] und korrespondiert damit äußerst plausibel mit der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d. h. nach der Datenbereinigung (2013 = 5.101 CF-Patienten, [113]).

Die Inzidenz der CF ist regional durchaus deutlichen Schwankungen unterworfen, da eine Abhängigkeit der Häufigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit besteht. Generell ist die Inzidenz in Asien und Afrika deutlich niedriger als in Amerika und Europa, da Kaukasier häufiger von der Erkrankung betroffen sind [123]. Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder relativ nah beieinander liegen und demgegenüber beispielsweise für Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen, hingegen für Irland mit 1:1.353 (0,74 ‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird [124, 125]. 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 [124, 125]. 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 nicht relevant unterschiedlich zwischen den Geschlechtern ist.

Dem Berichtsband 2018 können die Angaben zur Geschlechter- und Altersverteilung entnommen werden [113]. 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 ^a	Anteil an Patienten in %
≥ 18 Jahre	3.699 ^b	58,3 ^c
12 - 17 Jahre	938 ^c	14,8
6 - 11 Jahre	900 ^c	14,2
2 - 5 Jahre	552 ^c	8,7
< 2 Jahre	254 ^c	4
0,5 - < 2 Jahre ^d	191 ^c	3
Gesamt	6.343^e	100

a: Die Berechnung der Anzahl an Patienten pro Altersgruppe erfolgt auf Basis der Abbildung 2 des Registerbandes [113]. Hier wird die Altersverteilung der CF-Betroffenen 2018 als Häufigkeit in Prozent dargestellt. Auf Basis dieser Daten wurde mittels des Dreisatzes die Anzahl an CF-Patienten ermittelt.

b: Entnommen aus der Tabelle 2 des Berichtsbandes [113].

c: Gerundet.

d: Die Anzahl der 0,5 - < 2 Jahre alten Patienten ist als Anteil der < 2 Jahre alten Patienten zu sehen. Hier liegt die Annahme zugrunde, dass drei Viertel (3 %) der im Berichtsband angegeben 4 % der 0 - 2-Jährigen in der Zielpopulation (0,5 - < 1 Jahre) liegen.

e: Aufgrund der ungenauen Angaben der Abbildung 2 des Registerbandes [113] ergibt sich eine geringfügige Unsicherheit bei der aufaddierten Gesamtanzahl von n = 3 Patienten im Vergleich zur Tabelle 2 des Berichtsbandes.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [113]

Wie aus Tabelle 3-4 und dem Berichtsband [113] ersichtlich, ist der Großteil der im Register aufgeführten CF-Patienten (58,3 %) ≥ 18 Jahre. Das mittlere Alter liegt im Schnitt bei 22,2 Jahren (22,5 Jahre für männliche Patienten, 21,7 Jahre für weibliche Patienten [113]). Zudem ist die Geschlechterverteilung der im Register aufgeführten CF-Patienten nahezu ausgeglichen (3.278 männliche Patienten vs. 3.062 weibliche Patienten [113]).

Aus Tabelle 3-4 kann man entnehmen, dass die Altersgruppe der Patientenpopulation (6 Monate bis < 18 Jahre) im vorliegenden Anwendungsgebiet 40,7 % der Gesamtzahl der im Mukoviszidose-Register aufgeführten Patienten entspricht.

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 die Angabe von Quellen.

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen. Im Ergebnis der Analyse der Angaben für die Berichtsjahre 2014 bis 2018 aus den Berichtsbänden zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2016 und 2018, [113, 126], 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 geänderter Auswertungsmethodik (im Vergleich zum Berichtsjahr 2015) resultieren sowie zu einem gewissen Anteil aus der Nachregistrierung von Patienten, die bisher nicht erfasst worden waren. Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Trend für maximal ein weiteres Berichtsjahr so fortsetzen könnte (d. h. bis zum Berichtsjahr 2019). Für die auf 2019 folgenden fünf Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden soll (die Änderungen für die nächsten 5 Jahre sollen angegeben 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 das kommende Berichtsjahr (d. h. 2019) mit ca. 4,9 % pro Jahr leicht ansteigt (308 Patienten pro Jahr ermittelt aus dem [gerundeten] Anstieg der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2014 bis 2018). Danach sollten Datenbereinigungen des Mukoviszidose-Registers und eventuelle Nachregistrierungen abgeschlossen sein (diese werden sich mit dem Berichtsband für die Daten des Jahres 2019 über insgesamt 5 Jahre erstreckt haben), 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 01.09.2016 [127] sollte nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl führen, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch nicht generell ein Anstieg in den Patientenzahlen auftreten sollte.

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Angaben in Tabelle 3-5 um die Prävalenz aller CF-Patienten handelt. Im folgenden Abschnitt wird bei der Herleitung der Patientenzahl für die Indikation von Ivacaftor deutlich, dass der Anteil der CF-Patienten, die eine R117H-Mutation tragen, ca. 0,5 % aller CF-Patienten beträgt und nur dieser Anteil für die hier dargestellte Indikation von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant ist.

Tabelle 3-5: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2018 (berichtete Werte) und von 2019 bis 2024 (Extrapolation)

Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2014^a	2015^a	2016^b	2017^b	2018^b	2019^c
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.187	5.331	5.720	6.106	6.340	6.648
Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2020^d	2021^d	2022^d	2023^d	2024^d	
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.648	6.648	6.648	6.648	6.648	-
a: Datenstand zum 03.11.2017. b: Datenstand zum 24.09.2019. c: Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2014 bis 2018: Anstieg um 308 Patienten/Jahr (gerundet auf ganze Patientenzahl). d: Fortschreibung der extrapolierten Patientenzahl des Jahres 2019, als konstant angenommen (siehe Text). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [113, 128]						

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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^{a,b}
Ivacaftor (Kalydeco®) ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	23	20
a: gerundet b: 57 Patienten (Patienten in der Zielpopulation) x 87,9 % (Anteil der Patienten in der GKV). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [113, 129]		

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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 6.340 Patienten. Gemäß des Berichtsbandes liegt für 6.289 Patienten (d. h. 99,2 %) eine Genotypisierung vor [113].

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 2018 haben 57 der genotypisierten Patienten eine R117H-Mutation im CFTR-Gen (siehe Tabelle 3-7).

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 23 Patienten in der Zielpopulation in Deutschland (siehe Tabelle 3-7).

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten in der Zielpopulation im Altersbereich, die gesetzlich krankenversichert sind, wird die Annahme getroffen, dass der Anteil der Personen an der Gesamtbevölkerung, die mindestens 6 Monate bis < 18 Jahre alt sind, 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 Anzahl der Kinder, die sechs Monate oder älter sind und weniger als 5 kg Körpergewicht haben, wird als sehr gering eingeschätzt. Es kann angenommen werden, dass die Patientenanzahl in der Indikation durch die beschriebene Näherung gut und unverzerrt geschätzt werden kann.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuell verfügbaren Angabe 83.149.000 Einwohner [130]. Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 73.053.000 Versicherte [129].

Unter Anwendung des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung Deutschlands (87,9 % [129, 130]) ergibt sich eine (gerundete) Prävalenz von 20 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	6.340
Anteil der Patienten mit CF im Mukoviszidose-Register mit Genotypisierung	6.289
Anteil der Patienten mit CF im Berichtsband mit einer R117H-Mutation an allen genotypisierten Patienten im Mukoviszidose-Register	57
Anteil der Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahre im Berichtsband, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, an allen genotypisierten Patienten im Mukoviszidose-Register ^a (40,7 % x 57 Patienten)	23 ^b (40,7 %)
Davon 87,9 % GKV-Versicherte ^c (23 x 0,879)	20 ^b
a: Ausgehend von der Anzahl der Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen. Anteil der Patienten bis 18 Jahre wurde mit 40,7 % anhand der Abbildung 2 abgelesen [113]. b: Gerundet. c: Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen ab 6 Monaten bis < 18 Jahren an der Gesamtbevölkerung identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten ab 6 Monaten bis < 18 Jahren an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. Mitversicherter Angehöriger) [129, 130]. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [113, 129, 130]	

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 (Kalydeco®)	Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H- Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Nicht quantifizierbar	20
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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 Februar 2020 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.

Die Berechnungen zur Epidemiologie wurden in Excel durchgeführt [131].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk D, Schubert-Zsilavecz M. Repairing mutated proteins - development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8:691-708.
2. Nährlich L, Burkhardt 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. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
8. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, (Hrsg.). *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2008. S. 593-604.
9. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature.* 1993;362:160-4.
10. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMDB). CFMDB Statistics. 2020. Verfügbar unter: <http://genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 18.05.2020]
11. US Cystic Fibrosis (CF) Foundation JHU, The Hospital for Sick Children. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) Database. Stand: 10.01. 2020. Verfügbar unter: https://cftr2.org/mutations_history. [Zugriff am: 18.05.2020]
12. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
13. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67:117-33.

14. 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.
15. 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.
16. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006;130:1441-7.
17. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros.* 2015;14(5):580-6.
18. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K, (Hrsg.). *Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)* 2000. S. 173-94.
19. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162:808-12 e1.
20. 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.
21. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:161-6.
22. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:578-85.
23. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993;341:1065-9.
24. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med.* 2007;28:279-88.
25. van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13:265-70.
26. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):956-65.
27. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1:148-57.
28. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155:623-8 e1.
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. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:158-64.

32. 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.
33. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153:345-52.
34. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1550-5.
35. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;40(1):61-6.
36. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2009;54:769-75; discussion 75-6.
37. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17:1-6.
38. 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.
39. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr.* 2000;19:387-94.
40. 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.
41. Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daines C, Acton JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2005;116:1442-50.
42. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162:530-5 e1.
43. Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:648-55.
44. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr.* 2000;137:374-80.
45. 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.
46. 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. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. [Zugriff am: 14.04.2020]
47. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1284/Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-nAWG.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
48. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-621/Ivacaftor%20nAWG_Nutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
49. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:75-81.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 12–24 Monate). 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/486/>. [Zugriff am: 14.04.2020]
52. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie "Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie". 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024l_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf. [Zugriff am: 13.04.2020]
53. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
54. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1992-2001.
55. 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.
56. Hauber HP, Reinhardt D, Pforte A. Epidemiologie der CF-Erkrankung In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M, (Hrsg.). Cystische Fibrose 2001. S. 255-61.
57. Chen H, Ruan YC, Xu WM, Chen J, Chan HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2012;18:703-13.
58. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29:138-42.
59. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:529-36.
60. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30:1151-8.
61. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2009;86:1-7.
62. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.

63. Moss R, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Morgan W, Pasta MS, et al. Long-term Rates of Lung Function Decline in Patients With CF and the R117H or Homozygous F508del-CFTR Gene Mutation 2015.
64. Wagener MD, Sawicki G, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Moss R, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H-CFTR Gene Mutation. Presented at the 29th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, October 8-10, Phoenix, Arizona. 2015.
65. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, Sawicki GS, McKone EF, Goss CH, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. *J Cyst Fibros.* 2018;17(4):503-10.
66. O'Sullivan AK, Millar S, Pasta D, Sawicki GS, Wagener J. Burden of illness in CF patients with an R117H CFTR gene mutation. 2015 Cystic Fibrosis Conference 2015.
67. O'Sullivan BP, Zwerdling RG, Dorkin HL, Comeau AM, Parad R. Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the DeltaF508/R117H-7T genotype. *Pediatrics.* 2006;118(3):1260-5.
68. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. 2020.
69. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. 2020.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12- < 24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
72. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf. [Zugriff am: 30.03.2020]
73. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition, April. 2017. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>. [Zugriff am: 19.05.2020]
74. 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.
75. 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.

76. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:921-8.
77. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-022l_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 30.03.2020.]
78. 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.
79. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD001127.
80. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31:80-8.
81. 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.
82. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:567-73.
83. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;303:1707-15.
84. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(No. 3):271-80.
85. 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.
86. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(33-34):564-74.
87. Pharmaxis Chiesi. Fachinformation Bronchitol 40 mg. Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. Stand: April 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014002>. [Zugriff am: 12.05.2020]
88. Pharmaxis Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Aridol Pulver zur Inhalation (Mannitol). Stand: Mai 2010. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013151>. [Zugriff am: 12.05.2020]
89. Roche Pharma AG. Fachinformation Pulmozyme®. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006640>. [Zugriff am: 11.05.2020]
90. Zambon GmbH. Fluimucil Kindersaft 2 %. Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020291>. [Zugriff am: 12.05.2020]
91. ratiopharm GmbH. Fachinformation Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat. Stand: September 2015. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008870>. [Zugriff am: 12.05.2020]

92. ELPEN Pharma GmbH. Fachinformation Fluticasonpropionat Elpen. Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022815>. [Zugriff am: 12.05.2020]
93. ratiopharm GmbH. Fachinformation Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol. Stand: Mai 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001546>. [Zugriff am: 12.05.2020]
94. 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.
95. 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.
96. Cheney J, Vidmar S, Gailer N, Wainwright C, Douglas TA. Health-related quality-of-life in children with cystic fibrosis aged 5-years and associations with health outcomes. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020.
97. 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.
98. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:582-8.
99. 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.
100. Zupanic MV, Skerjanc A. Cystic fibrosis and career counselling. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(4):279-84.
101. Canadian Cystic Fibrosis Registry. The Canadian Cystic Fibrosis Registry - 2018 Annual Data Report. Stand: Dezember 2019. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/RegistryReport2018/2018RegistryAnnualDataReport.pdf>. [Zugriff am: 19.05.2020]
102. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 Patient Registry Annual Data Report. Stand: August 2019. Verfügbar unter: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. [Zugriff am: 19.05.2020]
103. UK Cystic Fibrosis Registry. Cystic Fibrosis strength in numbers. UK Cystic Fibrosis Registry, Annual Data Report. Stand: August 2019. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry/reporting-and-resources>. [Zugriff am: 19.05.2020]
104. 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). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
105. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.

106. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S57-63.
107. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics.* 2012;129(2):e348-55.
108. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the UKCFD. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S42-6.
109. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(5):342-9.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2020]
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2020]
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2020]
113. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf. [Zugriff am: 18.02.2020]
114. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut. 2012. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaetssicherung_mukoviszidose_2011.pdf. [Zugriff am: 14.05.2020]
115. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor, vom 16. Mai 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5745/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2020]
116. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2020]
117. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
118. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_BAnz.pdf. [Zugriff am: 23.04.2020]
119. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
120. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf. [Zugriff am: 22.04.2020]
121. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation), vom 20. Februar. 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/#beschluesse>. [Zugriff am: 06.04.2020]
122. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut. 2013. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/registe

- [r/berichtsbaende/qualitaetssicherung_mukoviszidose_2012.pdf](#). [Zugriff am: 14.05.2020]
123. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0020. 2017.
 124. 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.
 125. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008;7(5):450-3.
 126. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
 127. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1998/Kinder-RL_2019-11-14_iK-2019-12-19.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
 128. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
 129. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF19 Bund Stand: März. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/G_KV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf. [Zugriff am: 31.03.2020]
 130. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 8. Januar 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 19.05.2020]
 131. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Berechnungen zur Epidemiologie. 2020.

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 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-1 Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-21 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg bzw. 50 mg oder 75 mg Granulat	Patienten mit CF ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral: 2-mal täglich einen Beutel mit 25 mg bzw. 50 mg oder 75 mg Ivacaftor	kontinuierlich	365
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 6 Jahren bis < 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral: 2-mal täglich eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor	kontinuierlich	365
zVT				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 2]				

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

Behandlungsmodus von Ivacaftor

Laut der Fachinformation von Kalydeco®-Granulat im Beutel bestehen folgende Anwendungshinweise [2]:

Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 7 kg Körpergewicht

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg oral alle 12 Stunden (50 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit.

Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg Körpergewicht

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit.

Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg Körpergewicht

Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit.

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

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

Die empfohlene Dosis 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 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. Keimbesiedlung und Infektionen werden, oft in chronischen Therapieschemata, mit Antibiotika behandelt. Bei vielen CF-Patienten besteht zudem eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Neben den medikamentösen Therapien werden auch physiotherapeutische Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion angewendet. Zudem wird Untergewicht oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden ebenfalls dauerhaft über das ganze Jahr hin angewandt. Bei den zuvor genannten Therapieoptionen ist zu beachten, dass manche Medikamente erst ab einem Alter von 6 Jahren angewandt werden sollen. Da die BSC patientenindividuell unterschiedlich ist, können in diesem und in den folgenden Abschnitten nur beispielhaft repräsentative Medikamente angegeben werden.

In Tabelle 3-10: sind die in diesem Zusammenhang ausgewählten, repräsentativen Beispiele für die verschiedenen Medikamente aufgeführt, die bei CF-Patienten zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden.

Tabelle 3-10: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten (BSC)

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

Tabelle 3-11 zeigt eine repräsentative Auswahl verschiedener Medikamente, die bei CF-Patienten kontinuierlich angewendet werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi.

Tabelle 3-11: Behandlungsmodi der repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente

Wirkstoff	Bezeichnung des im Rahmen der BSC verwendeten Präparats	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus
Aztreonam	CAYSTON®	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral (Vernebler), täglich 3-mal über 28 Tage, zwischen den Zyklen 28 Tage Pause
Colistin	COLISTIN CF	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral (Vernebler), kontinuierlich, täglich 2 – 3-mal
Dornase alfa	PULMOZYME®	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 1-mal
Natriumchlorid hyperten	NATRIUMCHLORID 3%	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2 – 4-mal
Pankreatin	PANGROL 20.000®	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral, kontinuierlich, 1 – 2 Kapseln pro Mahlzeit
Tobramycin	GERNEBCIN	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2-mal
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [3-8]			

Die Angaben und Informationen zu den Medikamenten, die zur Behandlung der CF im Rahmen der BSC herangezogen werden, wurden den entsprechenden Fachinformationen bzw. Gebrauchsanweisungen entnommen [3-8].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg bzw. 50 mg oder 75 mg Granulat	Patienten mit CF ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral: 2-mal täglich einen Beutel mit 25 mg bzw. 50 mg oder 75 mg Ivacaftor	365
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 6 Jahren bis < 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral: 2-mal täglich eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor	365
zVT			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 2]			

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 3-12).

zVT

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

Beispielhaft stellt Tabelle 3-13 die Behandlungsmodi, sowie Behandlungstage pro Patient pro Jahr der für BSC repräsentativen Medikamente dar.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr bei den repräsentativen Medikamenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Aztreonam (CAYSTON®)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral (Vernebler), täglich 3-mal über 28 Tage, zwischen den Zyklen 28 Tage Pause	182,5
Colistin (COLISTIN CF)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral (Vernebler), kontinuierlich, täglich 2 – 3-mal	365
Dornase alfa (PULMOZYME®)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral (Inhalator), kontinuierlich, täglich 2-mal	365
Natriumchlorid hyperton (NATRIUMCHLORID-Lösung 3%)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2 – 4-mal	365
Pankreatin (PANGROL 20.000®)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral, kontinuierlich, 1 – 2 Tabletten pro Mahlzeit	365
Tobramycin (GERNEBCIN)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2-mal	365
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [3-8]			

Die Informationen zu den Behandlungsmodi der für die zVT beispielhaften Therapien wurden den entsprechenden Fachinformationen und Gebrauchsanweisungen entnommen. Bis auf Aztreonam handelt es sich dabei um Medikamente zur kontinuierlichen Einnahme. Die Fachinformation zu Aztreonam gibt einen 28-tägigen Behandlungszyklus vor, wobei zwischen den

Behandlungszyklen eine 28-tägige Pause vorgegeben ist. Demzufolge ergeben sich über das Jahr hinweg 7 Behandlungszyklen mit insgesamt 182,5 Behandlungstagen.

Tabelle 3-13 zeigt die verschiedenen angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit der empfohlenen Behandlungsdauer. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus der jeweiligen Fachinformation stark abweichen. Es bleibt zu beachten, dass es keine einheitliche Definition von BSC gibt. In vorhergehenden Verfahren führte der G-BA wiederholt aus, dass *„sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel [...] durchzuführenden Best-Supportive-Care nicht regelhaft von der im Rahmen der ZVT anzuwendenden Best-Supportive Care unterscheiden“*, so dass *„die Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care“* entfallen können [9].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-14: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg bzw. 50 mg oder 75 mg Granulat	Patienten mit CF ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	365	1 Beutel à 25 mg	Tagesdosis laut Fachinformation: 50 mg (2 x 25 mg) Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 50 mg Ivacaftor ➔ 18.250 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr
			1 Beutel à 50 mg	Tagesdosis laut Fachinformation: 100 mg (2 x 50 mg) Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 100 mg Ivacaftor ➔ 36.500 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr
			1 Beutel à 75 mg	Tagesdosis laut Fachinformation: 150 mg (2 x 75 mg) Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 150 mg Ivacaftor ➔ 54.750 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 6 Jahren bis < 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	365	1 Tablette à 150 mg	Tagesdosis laut Fachinformation ^a : 300 mg (2 x 150 mg) Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 300 mg Ivacaftor ➔ 109.500 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr
zVT				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 2]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 Fachinformationen für Kalydeco® und wird in Milligramm (mg) in Tabelle 3-14 dargestellt [1, 2].

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 BSC nicht angegeben werden.

Beispielhaft stellt Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe sowie den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die repräsentativen Beispiele für die verschiedenen Medikamente dar.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei den repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamenten

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Aztreonam (CAYSTON®)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	182,5 (7 Zyklen à 28 Tage pro Jahr)	3 x 75 mg	182,5 x 225 mg = 41,06 g pro Jahr
Colistin (COLISTIN CF)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	365	2 – 3 x 1 – 2 Millionen I.E. (2 – 6 Mio. I.E.)	365 x 2 – 6 Mio. I.E. = 730 Mio. – 2,190 Mrd. I.E. pro Jahr
Dornase alfa (PULMOZYME®)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	365	1 x 2,5 mg	365 x 2,5 mg = 0,9125 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Natriumchlorid hyperton (NATRIUMCHLORID-Lösung 3%)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	365	2 – 4 x 4 ml	365 x 8 – 16 ml = 2,92 – 5,84 l pro Jahr
Pankreatin (PANGROL 20.000®)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	365	1 – 2 x 160,00 – 222,22 mg	365 x (1 – 2 x 160,00 – 222,22 mg) = 58,4 – 162,22 g pro Jahr
Tobramycin (GERNEBCIN)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	365	2 x 80 mg	365 x 160 mg = 58,4 g pro Jahr
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [3-8]				

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [3-8].

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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 ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg bzw. 50 mg oder 75 mg Granulat	16.432,12 (56 Beutel à 25 mg bzw. 50 mg oder 75 mg)	15.492,49 [1,77; 937,86] ^{a,b}
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	16.432,12 (56 Tabletten à 150 mg)	15.492,49 [1,77; 937,86] ^{a,b}
zVT		
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, 2]. Stand der Lauer-Taxe: 01.04.2020		

Genereller Hinweis: Im Rahmen des Konjunkturpaketes der Bundesregierung hat das Bundeskabinett die befristete Senkung der Mehrwertsteuer beschlossen. Demnach soll die Mehrwertsteuer im befristeten Zeitraum von 01.07.2020 bis 31.12.2020 von 19 auf 16 Prozent abgesenkt werden. Für die vorliegende Darstellung der Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird der übliche Mehrwertsteuersatz von 19 Prozent herangezogen. Auf eine Verwendung des temporären Mehrwertsteuersatzes von 16 Prozent wird verzichtet, da dieser zum Zeitpunkt des G-BA Beschlusses nicht mehr relevant sein wird.

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

Ivacaftor

Der Apothekenabgabepreis in der Packung mit 56 Beuteln beträgt für beide Wirkstärken 16.432,12 € (inklusive 19 % MwSt.; basierend auf einem Herstellerabgabepreis von 13.398,00 €). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers (7 % des Herstellerabgabepreises) in Höhe von 937,86 € pro Packung [10].

Somit ergeben sich für eine Packung Kalydeco® (56 Beutel à 25 mg, bzw. 50 mg oder 75 mg Ivacaftor) Kosten für die GKV in Höhe von 15.492,49 €. Im Folgenden werden beide Wirkstärken zusammengefasst dargestellt.

Der Apothekenabgabepreis in der Packung mit 56 Tabletten beträgt für die Wirkstärke 16.432,12 € (inklusive 19 % MwSt.; basierend auf einem Herstellerabgabepreis von 13.398,00 €). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers (7 % des Herstellerabgabepreises) in Höhe von 937,86 € pro Packung [10].

Somit ergeben sich für eine Packung Kalydeco® (56 Tabletten à 150 mg Ivacaftor) Kosten für die GKV in Höhe von 15.492,49 €.

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.

Tabelle 3-17 zeigt eine repräsentative Auswahl der Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit den entsprechenden Kosten. Diese wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berechnet als die Apothekenabgabepreise abzüglich der Pflichtrabatte der Apotheken sowie der pharmazeutischen Unternehmer. Es wurde die jeweils wirtschaftlichste Packung herangezogen.

Tabelle 3-17: Kosten der repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente

Bezeichnung der Therapie (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
Aztreonam (CAYSTON®, GILEAD)	3.673,20 (84 Flaschen Pulver à 75 mg)	3.464,93 (1,77 ^a ; 206,50 ^b)
Colistin (COLISTIN CF, Teva)	881,91 (56 Flaschen Pulver à 80 mg [1.000.000 I.E.])	838,81 (1,77 ^a ; 41,33 ^b)
Dornase alfa (PULMOZYME®, Roche)	1.145,29 (30 Ampullen 2,5 ml à 2,5 mg [2.500 E.])	1.080,72 (1,77 ^a ; 62,80 ^b)
Hypertone Natriumchlorid- Lösung (NATRIUMCHLORID- Lösung 3%, Penta)	40,48 (60 Ampullen à 4 ml)	40,48
Pankreatin (PANGROL 20.000® Berlin-Chemie)	43,27 ^c (200 msr. Tabletten. à 160 mg – 222,22 mg = 20.000 Ph. Eur.-E.)	41,11 (2,16 ^a)
Tobramycin (GERNEBCIN, Infectopharm)	775,29 (60 Ampullen à 80 mg)	695,92 (1,77 ^a ; 77,60 ^b)
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 c: Festbetrag (Stufe I) für Pangrol: 43,27 € Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [3-8] Stand der Lauer-Steuer: 01.04.2020		

BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer und damit auch Kosten erheblich variieren kann. Dies bestätigen auch die vorliegenden G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet der CF, in der die Kosten als patientenindividuell ausgewiesen werden [11-13]. In Abschnitt 3.3.3 werden zwar die Kosten für einzelne Medikamente ausgewiesen, für die Darstellung der Jahrestherapiekosten der BSC in Abschnitt 3.3.5 wird jedoch auf Durchschnittskosten bzw. Spannen von Durchschnittskosten aus der Literatur zurückgegriffen, allgemein der Darstellung des G-BA als patientenindividuell jedoch gefolgt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 Fachinformation 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg bzw. 50 mg oder 75 mg Granulat	Patienten mit CF ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg, bei denen eine R117H- Mutation im CFTR-Gen vorliegt	keine notwendigen GKV-Leistungen erforderlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 6 Jahren bis < 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	keine notwendigen GKV-Leistungen erforderlich		
zVT				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 2]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Ivacaftor

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Ivacaftor (Kalydeco®) entnommen [1, 2]. Für diesen Wirkstoff fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

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 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ivacaftor

Gemäß Fachinformation fallen für Ivacaftor (Kalydeco®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [1, 2].

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 Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg bzw. 50 mg oder 75 mg Granulat	Patienten mit CF ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	keine notwendigen GKV-Leistungen erforderlich	
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 6 Jahren bis < 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine R117H- Mutation im CFTR-Gen vorliegt	keine notwendigen GKV-Leistungen erforderlich	
zVT			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 2]			

Ivacaftor

Gemäß Fachinformation fallen für Ivacaftor (Kalydeco®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [1, 2].

zVT

Die zVT 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.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg bzw. 50 mg oder 75 mg Granulat	Patienten mit CF ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	201.955,67	keine	keine	201.955,67
Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg Tabletten	Patienten mit CF ab 6 Jahren bis < 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	201.955,67	keine	keine	201.955,67
zVT					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
a: Die Berechnungen der Kosten wurden mit Microsoft Excel 2013 vorgenommen und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 2]					

Ivacaftor

Gemäß Fachinformation fallen für Ivacaftor (Kalydeco®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [1, 2].

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.

Eine Übersicht über die Jahrestherapiekosten für repräsentativ bei Patienten mit CF eingesetzten Medikamenten gibt Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Aztreonam (CAYSTON®)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	22.583,92
Colistin (COLISTIN CF)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	10.934,49 – 32.803,46
Dornase alfa (PULMOZYME®)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	13.148,76
Natriumchlorid hyperton (NATRIUMCHLORID- Lösung 3%)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	492,51 – 985,01
Pankreatin (PANGROL 20.000®)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	225,08 – 450,15
Tobramycin (GERNEBCIN)	Patienten mit CF ab 6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	8.467,03
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [3-8]		

BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Für die Kosten der BSC werden daher nicht die in Tabelle 3-22 genannten Kosten einzelner Medikamente herangezogen, sondern es wird auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen, allgemein jedoch den Ausführungen des G-BA gefolgt, der die Kosten als patientenindividuell ausweist.

In einer Studie von Eidt-Koch et al. (2010) wurden für sieben ambulante Praxen in Deutschland im Jahr 2006 Jahresgesamtkosten der medikamentösen Behandlung der CF in Höhe von durchschnittlich 21.603 € pro Patient ermittelt [14]. Einer Studie von Baltin et al. (2010) zufolge ergeben sich jährliche Gesamtkosten der ambulanten medikamentösen CF-Behandlung

inklusive der Therapie mit Antibiotika von 21.782 €, erhoben anhand von 124 CF-Patienten am Universitätsklinikum Frankfurt aus dem Jahr 2007 [15]. Die höchsten ambulanten, medikamentösen Jahrestherapiekosten in Höhe von durchschnittlich 31.667 € wurden von Heimeshoff et al. (2012) für 158 Patienten aus dem Jahr 2004 an der Charité in Berlin identifiziert [16]. Die starken Abweichungen der Kosten zwischen den genannten Studien sind damit zu erklären, dass sehr unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen und deren Behandlungskosten auch für verschiedene Zeitfenster erfasst wurden. Zudem bestehen keine einheitlichen Behandlungsdauern, sondern diese lassen sich lediglich als Mittelwert anhand des Jahresdurchschnittsverbrauchs darstellen. Daher sollten die Jahrestherapiekosten für BSC nur als Spannweiten ermittelt und dargestellt werden.

Neben den Kosten für Medikamente entstehen bei CF Patienten auch höhere Ausgaben für Krankenhausaufenthalte (häufigere und längere Krankenhausaufenthalte). Laut einer retrospektiven Kohorten-Studie von Versicherten mit CF in den Vereinigten Staaten (USA) haben Kinder zwischen 6 und 11 Jahren signifikant größere Gesundheitsausgaben als gesunde Kinder in dem Alter. Konkret wurde gezeigt, dass Kinder mit CF eine 40-fach höhere jährliche Hospitalisierungsrate aufweisen und längere Krankenhausaufenthalte haben. Darüber hinaus wurde für Kinder mit CF eine signifikant höhere jährliche Rate an ambulanten Arztbesuchen ausgewiesen [17, 18].

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 einem Alter von 6 Monaten bis < 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, 2]. 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 [19].

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 getroffenen Aussagen zu Ivacaftor wurden den Fachinformationen bzw. Gebrauchsanweisungen entnommen [1-8].

Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2020) und der Fachinformation zu Ivacaftor wurden herangezogen, um folgende Informationen über die Behandlung mit Ivacaftor zu ermitteln:

- Behandlungsmodus
- Apothekenabgabepreis, Herstellerabgabepreis und gesetzliche Pflichtrabatte zur Berechnung der Arzneimittelkosten

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Excel [20].

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. 2020.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. 2020.
3. Berlin-Chemie AG. Fachinformation zu Pangrol® 20 000. Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de>. [Zugriff am: 12.05.2020]
4. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Cayston® 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler: Stand April 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011965>. [Zugriff am: 11.05.2020]
5. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation zu GERNEBCIN 40 mg/1 ml GERNEBCIN 80 mg/2 ml. Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012932>. [Zugriff am: 11.05.2020]
6. Penta Arzneimittel GmbH. Natriumchlorid-Lösung 3% zur Inhalation. Stand: September 2017. Verfügbar unter: https://www.penta-arzneimittel.de/fileadmin/user_upload/packungsbeilagen/Gebrauchsinformation_Natriumchlorid-Loesung_3_220524.01.pdf. [Zugriff am: 11.05.2020]
7. Roche Pharma AG. Fachinformation Pulmozyme®. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006640>. [Zugriff am: 11.05.2020]
8. TEVA GmbH. Fachinformation zu Colistin CF 1 Million I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. Stand: Mai 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009347>. [Zugriff am: 11.05.2020]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Regorafenib. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2750/2014-03-20_AM-RL-XII_Regorafenib_2013-10-01-D-077_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
10. 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 5 des Gesetzes vom 22. März 2020 (BGBl. I S. 608) geändert worden ist. 2020. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.05.2020]
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.05.2020]
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
 14. Eidt-Koch D, Wagner TOF, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg JM. Outpatient medication costs of patients with cystic fibrosis in Germany. Applied health economics and health policy. 2010;8(2):111-8.
 15. Baltin CTH, Smaczny C, Wagner TO. Medikamentöse Behandlung von Mukoviszidose – Kostenstruktur und Einsparpotenzial der ambulanten Behandlung. Medizinische Klinik. 2010;105(12):887-900.
 16. Heimeshoff M, Hollmeyer H, Schreyogg J, Tiemann O, Staab D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. Pharmacoeconomics. 2012;30(9):763-77.
 17. Rubin J, Bonafede M, Sikirica S, Limone B, Adolph N, M K. Burden of illness in school-aged patients with cystic fibrosis (CF) in the United States (abstract). Presented at British Thoracic Society Winter Meeting. 2016.
 18. Rubin J, Bonafede M, Sikirica S, Limone B, Adolph N, M K. Burden of illness in school-aged patients with cystic fibrosis in the United States (poster). Presented at British Thoracic Society Winter Meeting. 2016.
 19. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report: 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. Version 1.0. 2014.
 20. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Herleitung und Berechnungen der Jahrestherapiekosten. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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®. Diese enthält sowohl die Angaben zur Mono- als auch zur Kombinationstherapie mit Symkevi®, sowie Angaben zur Behandlung von Patienten mit den folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Im Folgenden werden ausschließlich Angaben zum vorliegenden Anwendungsgebiet, Monotherapie mit Kalydeco® für Patienten, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, dargestellt.

3.4.1.1 Kalydeco-Granulat

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation in mindestens einem Allel 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

Säuglinge ab 6 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 3-23 zu behandeln.

Tabelle 3-23: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Monaten

Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
≥ 5 kg bis < 7 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
≥ 7 kg bis < 14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
≥ 14 kg bis < 25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco-Tabletten	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 2]		

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.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis auf einen Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen**Eingeschränkte Nierenfunktion**

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von einem Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco 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. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerechten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und unverzüglich vollständig zu verzehren. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Wird die Mischung nicht sofort eingenommen, ist sie nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen. Unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Einnahme ist eine fetthaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit zu verzehren.

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

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende R117H-7T-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor aus Studie 6 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Moderate Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. Transaminasenanstiege wurden bei manchen Patienten beobachtet, die eine Ivacaftor-Monotherapie erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. Bei signifikanten Transaminasenanstiegen (z. B. bei Patienten mit ALT oder AST > 5-fach über dem oberen Normalwert (ULN) oder ALT oder AST > 3-fach über dem ULN 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 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). Für mit Ivacaftor behandelte Säuglinge im Alter von 6 bis unter 12 Monaten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Sicherheitsdaten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten nach Organtransplantation

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

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 mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Für Säuglinge im Alter von 6 bis unter 12 Monaten, die mit Ivacaftor und mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, liegen keine Sicherheitsdaten vor.

Katarakte

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

Lactosegehalt

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

Natriumgehalt

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 potenzieller Inhibitor von CYP2C9. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Ivacaftor kein Substrat für P-gp ist.

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, [AUC]) um 89 %, und die Abnahme von Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1, M1) war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung von Kalydeco 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 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 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 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 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 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 CYP2C9 und/oder P-gp und/oder CYP3A sind, erhöhen, wodurch deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen sich verstärken oder länger andauern können.

CYP2C9-Substrate

Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher wird eine Überwachung des International Normalised Ratio (INR) während der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Kalydeco 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 sensitiven 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 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 angewendet werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

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.

Wechselwirkungspotenzial von Ivacaftor mit Transportern

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ivacaftor kein Substrat von Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1 oder OATP1B3 ist. Ivacaftor und seine Metaboliten sind in-vitro-Substrate des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP). Aufgrund seiner hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit für eine intakte Ausscheidung ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren zu einer Veränderung der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor und M1-IVA führt, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6; M6)-IVA wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind.

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 oder 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 oder 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.

3.4.1.2 Kalydeco-Tabletten**Anwendungsgebiete**

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Kalydeco-Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren***Kalydeco-Monotherapie***

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren 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 ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten***

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie) 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 ≤ 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 3-24). Zur Anwendung von Kalydeco als Monotherapie 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 3-24 und Abschnitte 4.4 und 5.2).

Tabelle 3-24: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Kalydeco-Monotherapie
Leichte Einschränkung (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung
Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich.
Schwere Einschränkung (Child-Pugh-Klasse C)	Anfangsdosis: Eine Tablette Ivacaftor 150 mg jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1]	

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kalydeco-Monotherapie bei Kindern unter 6 Monaten 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.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

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).

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende R117H-7T-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor aus Studie 6 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Mäßige Transaminasenanstiege (ALT oder AST) sind bei CF-Patienten häufig. Transaminasenanstiege wurden bei manchen Patienten beobachtet, die eine Ivacaftor-Monotherapie erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. Bei signifikanten Transaminasenanstiegen (z. B. bei Patienten mit ALT oder AST > 5-fach über dem ULN oder ALT oder AST > 3-fach über dem ULN 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 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 mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor als Monotherapie 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) mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis (Monotherapie) 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 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 beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3).

Lactosegehalt

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

Natriumgehalt

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-gp und ein potenzieller Inhibitor von CYP2C9. In-vitro-Studien zeigten, dass Ivacaftor kein Substrat für P-gp ist.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:*CYP3A-Induktoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 %, und die Abnahme von Hydroxymethylivacaftor (M1) war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung von Kalydeco als Monotherapie 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 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 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 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 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 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 CYP2C9 und/oder P-gp und/oder CYP3A 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 INR während der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Kalydeco als Monotherapie 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 sensitiven 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 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 angewendet werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Ivacaftor als Monotherapie 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.

Wechselwirkungspotenzial von Ivacaftor mit Transportern

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ivacaftor kein Substrat von OATP1B1 oder OATP1B3 ist. Ivacaftor und seine Metaboliten sind in-vitro-Substrate von BCRP. Aufgrund seiner hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit für eine intakte Ausscheidung ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren zu einer Veränderung der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor und M1-IVA führt, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind.

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

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

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

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

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

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

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 Europäische Arzneimittel-Agentur (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 3-25: 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 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige mögliche Risiken		
Hepatotoxizität	<u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u>Auswirkungen auf Leberfunktionstests</u> Moderate Transaminasenanstiege (ALT oder AST) sind bei CF-Patienten häufig. Transaminasenanstiege wurden bei manchen Patienten beobachtet, die eine Ivacaftor-Monotherapie erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. Bei signifikanten Transaminasenanstiegen (z. B. bei Patienten mit ALT oder AST > 5-fach über dem ULN oder ALT oder AST > 3-fach über dem ULN 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). <u>Eingeschränkte Leberfunktion</u> Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Für mit Ivacaftor behandelte Säuglinge im Alter von 6 bis unter 12 Monaten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Sicherheitsdaten vor. Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) <u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u> <u>Leber- und Gallenerkrankungen</u> Transaminasenanstiege Während der 48-wöchigen placebokontrollierten Studien 1 und 2 bei Patienten ab 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8,	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	> 5 oder > 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 > 8 × ULN, dauerhaft ab. Bei keinem der mit Ivacaftor behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf > 3 × ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 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 > 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). In der 24-wöchigen offenen klinischen Studie der Phase 3 mit Ivacaftor-Monotherapie bei 34 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (Studie 7) lag die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) >3 x ULN bei den Patienten bei 14,7 % (5/34). Alle 5 Patienten hatten ALT- oder AST-Höchstspiegel von >8 x ULN, 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 > 3 x ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 15,0 % (6/40) und bei den Patienten, die Placebo erhielten, 14,6 % (6/41). Bei einem einzigen mit Ivacaftor behandelten Patienten (2,5 %) dieser Altersgruppe kam es zu einem ALT- und AST-Anstieg auf > 8 x ULN. Die maximalen Leberwertanstiege (ALT oder AST) fielen bei Kindern und Jugendlichen generell höher aus als bei älteren Patienten. In fast allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und später wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe wieder erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Fälle mit positiver Rechallenge (Wiederauftreten des Transaminasenanstiegs nach Reexposition) wurden beobachtet. Während der 24-wöchigen, offenen klinischen Studie der Phase 3 mit Ivacaftor bei Patienten im Alter unter 24 Monaten (Studie 8) lag in der Kohorte von Patienten im Alter von 12 Monaten bis unter 24 Monaten die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) > 3, > 5 und > 8 x ULN (über dem oberen Normalwert) bei 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) bzw. 11,1 % (2/18). In der Kohorte von Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Monaten zeigte ein Patient (9,1 %) einen erhöhten ALT-Wert von > 3 bis ≤5 x ULN. In beiden Kohorten kam es bei keinem der Patienten zu einer Erhöhung des Gesamtbilirubins oder zum Abbruch	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	der Ivacaftor-Behandlung wegen erhöhter Transaminasenwerte. Die beiden Patienten mit ALT- oder AST-Höchstwerten von > 8 x ULN unterbrachen die Behandlung und nahmen anschließend die Ivacaftor-Behandlung erfolgreich wieder auf (siehe Abschnitt 4.4 zur Behandlung erhöhter Transaminasen). Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
Katarakt	<u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u>Katarakte</u> Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen. Fachinformation Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) <u>Studien an juvenilen Tieren</u> 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. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Begleitbehandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren zusammen mit Ivacaftor	<u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) <u>Dosierung</u> <i>Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren</i> Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren 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 ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis auf einen Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) <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 mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). <i>CYP3A-Inhibitoren</i> Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Für Säuglinge im Alter von 6 bis unter 12 Monaten, die mit Ivacaftor und mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, liegen keine Sicherheitsdaten vor. Fachinformation Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9. In-vitro-Studien zeigten, dass Ivacaftor kein Substrat für P-gp ist. <u>Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:</u> <i>CYP3A-Induktoren</i> Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	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 mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisanpassung von Kalydeco 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 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 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 ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2). Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
Fehlende Informationen		
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u> Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) <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.	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung															
	<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. <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). Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament. Schwangere erhalten ein Formular zur Nachverfolgung.																
Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren	<u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) <u>Dosierung</u> Säuglinge ab 6 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 1 zu behandeln. Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Monaten <table border="1"> <thead> <tr> <th>Körpergewicht</th><th>Einzeldosis</th><th>Tagesgesamtdosis</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 5 kg bis < 7 kg</td><td>25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit</td><td>50 mg</td></tr> <tr> <td>≥ 7 kg bis < 14 kg</td><td>50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit</td><td>100 mg</td></tr> <tr> <td>≥ 14 kg bis < 25 kg</td><td>75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit</td><td>150 mg</td></tr> <tr> <td>≥ 25 kg</td><td colspan="2">Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco Tabletten</td></tr> </tbody> </table>	Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis	≥ 5 kg bis < 7 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg	≥ 7 kg bis < 14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg	≥ 14 kg bis < 25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg	≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco Tabletten		nicht zutreffend
Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis															
≥ 5 kg bis < 7 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg															
≥ 7 kg bis < 14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg															
≥ 14 kg bis < 25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg															
≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco Tabletten																

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) <u>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</u> Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten ab 6 Jahren unter Ivacaftor in den gepoolten 48-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studien mit einer Inzidenz auftraten, die mindestens 3 % und bis zu 9 % höher war als im Placeboarm, waren Kopfschmerzen (23,9 %), oropharyngeale Schmerzen (22,0 %), Infektion der oberen Atemwege (22,0 %), verstopfte Nase (20,2 %), Bauchschmerzen (15,6 %), Nasopharyngitis (14,7 %), Diarrhoe (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. 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 %). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten gehörten Bauchschmerzen und Transaminasenanstiege (siehe Abschnitt 4.4). <u>Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheitsdaten von Ivacaftor wurden bei 11 Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Monaten, 19 Patienten im Alter zwischen 12 und weniger als 24 Monaten, 34 Patienten im Alter zwischen 2 und weniger als 6 Jahren, 61 Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Jahren und 94 Patienten im Alter zwischen 12 und weniger als 18 Jahren untersucht. Die Sicherheitsprofile von Kindern ab 6 Monaten, Jugendlichen und Erwachsenen stimmen im Allgemeinen überein. In der 24-wöchigen offenen klinischen Studie der Phase 3 von Ivacaftor bei 34 Patienten im Alter von 2 bis weniger als 6 Jahren (Studie 7) lag die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) >3 x ULN bei den Patienten bei 14,7 % (5/34). Alle 5 Patienten hatten ALT- oder AST-Höchstspiegel von >8 x ULN, 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 > 3 x ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 15,0 % (6/40) und bei den Patienten, die Placebo erhielten, 14,6 % (6/41). Bei einem einzigen mit Ivacaftor behandelten Patienten (2,5 %) dieser Altersgruppe kam es zu einem ALT- und AST-Anstieg auf > 8 x ULN. Die maximalen Leberwertanstiege (ALT oder AST) fielen bei Kindern und Jugendlichen generell höher aus als bei älteren Patienten. In fast allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	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. Während der 24-wöchigen, offenen klinischen Studie der Phase 3 mit Ivacaftor bei Patienten im Alter unter 24 Monaten (Studie 8) lag in der Kohorte von Patienten im Alter von 12 Monaten bis unter 24 Monaten die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) > 3, > 5 und $> 8 \times \text{ULN}$ (über dem oberen Normalwert) bei 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) bzw. 11,1 % (2/18). In der Kohorte von Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Monaten zeigte ein Patient (9,1 %) einen erhöhten ALT-Wert von > 3 bis $\leq 5 \times \text{ULN}$. 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 $> 8 \times \text{ULN}$ unterbrachen die Behandlung und nahmen anschließend die Ivacaftor-Behandlung erfolgreich wieder auf (siehe Abschnitt 4.4 zur Behandlung erhöhter Transaminasen). Fachinformation Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) <u>Kinder und Jugendliche</u> Die auf Grundlage der in Studien der Phase 2 und 3 beobachteten Ivacaftor-Spiegel prognostizierte und mithilfe einer Populations-Pharmakokinetik-Analyse bestimmte Exposition gegenüber Ivacaftor ist in Tabelle 7 nach Altersgruppen aufgelistet. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [2, 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

- den Fachinformationen zu Kalydeco®-Granulat und -Tabletten [1, 2],
- der Produktinformation zu Kalydeco®-Granulat und -Tabletten [4],
- dem RMP der EU 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. 2020.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. 2020.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. EU-Risk-Management-Plan for Kalydeco® (Ivacaftor), Version 8.7. 2020.
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Produktinformation zu Kalydeco® Granulat und Tabletten 2020.

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 3-27 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 3-27 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 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			
1	Genotypisierung	Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, <u>ist</u> das Vorliegen einer der oben aufgeführten Mutationen mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen. (4.2)	ja
2	Genotypisierung	Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante <u>sollte</u> entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden. (4.2)	nein

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)
3	Kontrolle der Transaminasewerte	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 <u>empfohlen</u> . Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. (4.4)	nein
4	Augenuntersuchungen	Katarakte: Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen <u>empfohlen</u> . (4.4)	nein
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
5	Überprüfung des INR-Wertes	Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher wird eine Überwachung des International Normalised Ratio (INR) während der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Kalydeco (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) <u>empfohlen</u> . (4.5)	nein
6	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensitiven 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	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)
		einem geringen therapeutischen Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt. (4.5)	
Überdosierung			
7	Überprüfung der Vitalparameter	Bei einer Überdosierung mit Ivacaftor steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen supportiven Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalparameter, Leberfunktionstests und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (4.9)	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 2]			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation für Kalydeco® im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt zum Zeitpunkt der finalen Einreichung des Dossiers noch nicht vor. Es wurde die Produktinformation von Kalydeco® beigefügt.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, 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 3-27 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

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

Es wurde die EBM Version (2020/2. Quartal) herangezogen [3].

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. 2020.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. 2020.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2020. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2Q2020_Internet.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]