

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

### **Modul 3 A**

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind*

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

Stand: 25.06.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	64
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	66
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	66
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	66
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	67
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	69

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen .....	13
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF .....	17
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF .....	20
Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2018 (berichtete Werte) und von 2019 bis 2024 (Extrapolation).....	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten ≥ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.....	28
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-9: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten.....	43
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	49
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	50
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	51
Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren .....	56
Tabelle 3-18: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ....	57
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Symkevi® .....	64
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	67

### **Abbildungsverzeichnis**

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABC	<i>ATP Binding Cassette</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBAVD	kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens ( <i>congenital bilateral aplasia of vas deferens</i> )
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CF	Zystische Fibrose ( <i>Cystic Fibrosis</i> )
CFLD	<i>Cystic Fibrosis-associated Liver Disease</i>
CFRD	<i>Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CI	Konfidenzintervall ( <i>confidence interval</i> )
CT	Computertomographie
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DIOS	Distales Darmverschluss-Syndrom
E	Einheiten
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Einsekundenvolumen ( <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
FEV <sub>1</sub> %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

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

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.*

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

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU werden erfüllt. Hierdurch ist Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (2, 3). Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Da Tezacaftor/Ivacaftor jedoch für die Kalendermonate Dezember 2018 bis November 2019 den Schwellenwert von 50 Mio. € Umsatz auf Basis der Apothekenverkaufspreise einschließlich Umsatzsteuer überschritten hat (4), entfallen die genannten Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den G-BA vom 4. März 2020 unterliegt Tezacaftor/Ivacaftor somit den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V (4).

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

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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

Vertex Pharmaceuticals hat am 25. März 2020 aufgrund der Überschreitung des Umsatzschwellenwerts von 50 Mio. € erneut ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-009) in Anspruch genommen, in dem der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor für hF508/del Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter bestätigt hat (7).

Vertex Pharmaceuticals folgt der vom G-BA bestimmten zVT.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

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

Alle Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aus den Niederschriften der Beratungsgespräche vom G-BA zitiert (6, 7). Die Angaben zur Einreichung eines Volldossiers nach Überschreitung des Umsatzschwellenwertes für Arzneimittel für seltene Leiden wurden dem Aufforderungsschreiben des G-BA entnommen (4).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. European Medicines Agency 2020. Assessment Report for Symkevi®(EPAR): Product Information Anhänge I-III. Stand Januar 2020. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf) abgerufen am: 03.04.2020.
2. European Medicines Agency 2017. Public summary of opinion on orphan designation - 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropane-1-carboxamide (Tezacaftor) and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1828-public-summary-opinion-orphan-designation-1-22-difluoro-2h-13-benzodioxol-5-yl-n-1-2r-23\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1828-public-summary-opinion-orphan-designation-1-22-difluoro-2h-13-benzodioxol-5-yl-n-1-2r-23_en.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
3. European Medicines Agency 2008. Public summary of opinion on orphan designation - N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide (Ivacaftor) for the treatment of cystic fibrosis. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/08/556-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-n-24-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl-14-dihydro\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/08/556-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-n-24-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl-14-dihydro_en.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (Symkevi®).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-204\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (2017-B-086).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Niederschrift (finale Fassung) des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (2020-B-009).

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Zystische Fibrose (engl. *cystic fibrosis*, CF) ist eine seltene autosomal-rezessive progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind (1). In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten aktuell mit 6.340 angegeben. Knapp die Hälfte der CF-Patienten (46,4 %) sind homozygot für die F508del-Mutation (2).

#### Pathophysiologie der CF

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

Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über den CFTR-Kanal aus den Epithelzellen sezerniert. Im Extrazellulärraum sind Chloridionen für das Bilden eines dünnen, salzigen Flüssigkeitsfilm notwendig. Bei CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle sezerniert werden. Dadurch ist außerhalb der Zelle weniger Salz vorhanden und durch den entstehenden osmotischen Druck wird dem Extrazellulärraum Wasser entzogen. Der Flüssigkeitsfilm außerhalb der Zelle wird dadurch trockener, verfestigt sich und wird zu zähem Schleim, der die physiologische Funktion der betroffenen Organe beeinträchtigt und einen Nährboden für die Besiedelung mit Bakterien bildet, wodurch es zu Entzündungen kommt. Die wiederkehrenden bzw. chronischen Entzündungen und Infektionen führen zu einer Vernarbung und Fibrosierung der Lunge. Die dadurch zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der Mukoviszidose (9).

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

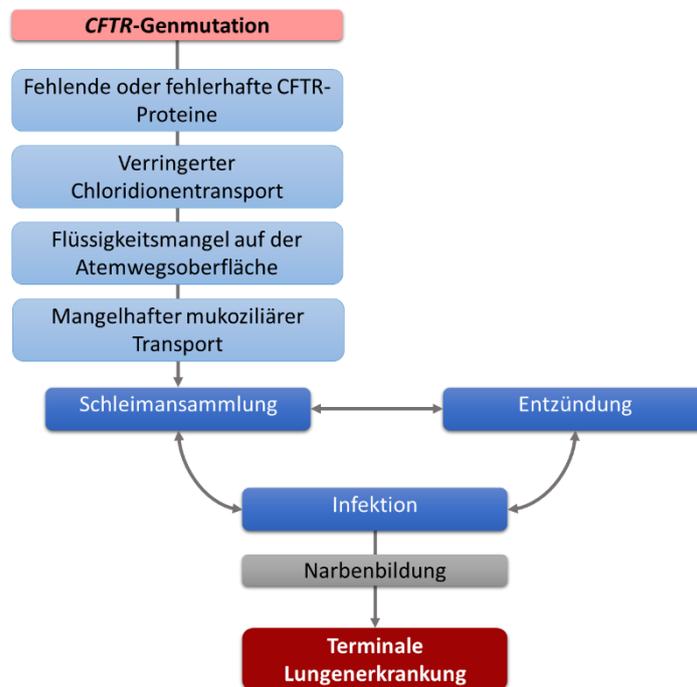


Abbildung 3-1: Pathophysiologie der zystischen Fibrose in den Atemwegen

Quelle: (9)

### Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2.075 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 6 verschiedenen Mutationsklassen zusammengefasst werden (12, 13). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports an Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein vollständiges Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u.a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein an die Zelloberfläche. Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Für Klassifikationssysteme, die 5 Klassen beschreiben, sind die Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit schwereren, die Klassen IV-VI mit mildereren Verläufen assoziiert (14). In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

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

Quellen: (12, 15)

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

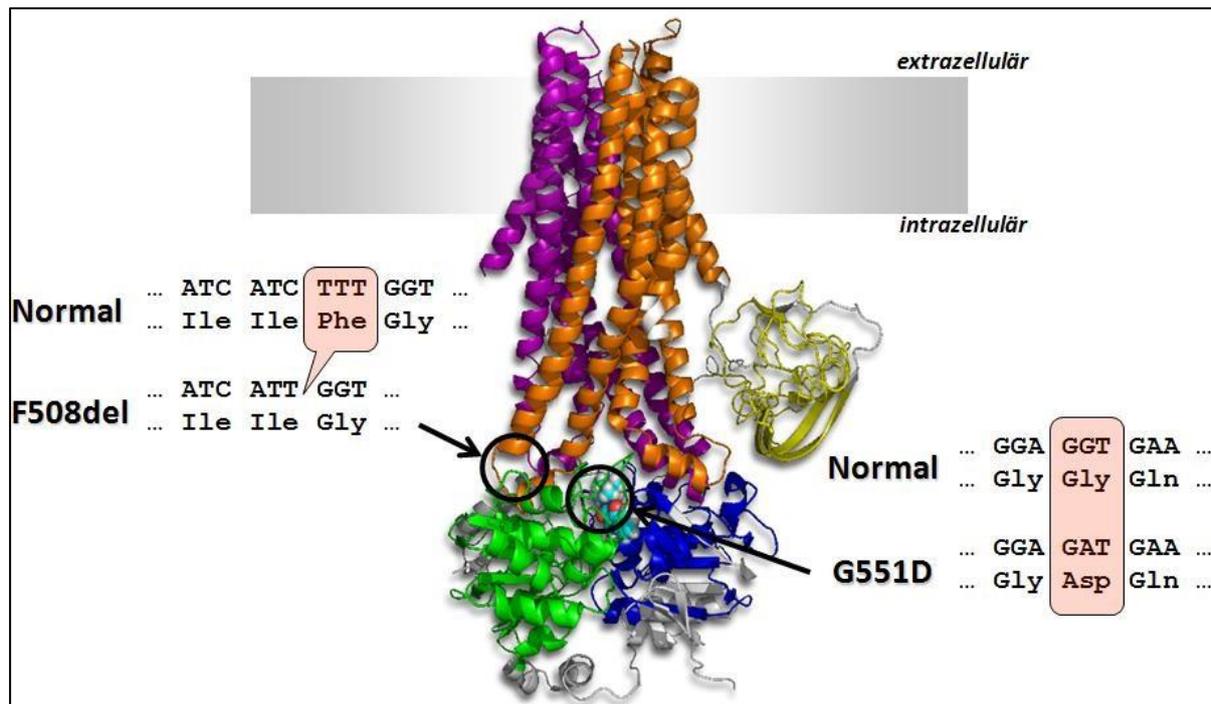


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del im CFTR-Protein

Quelle: modifiziert nach (16)

Wenn das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch erreicht, ist es nur eingeschränkt funktionsfähig. Das mutationsbedingt fehlerhafte Protein ist instabil und weist gleichzeitig einen Gating-Defekt auf. Dies führt zu einer verringerten Öffnungswahrscheinlichkeit der in deutlich verringerter Anzahl vorhandenen Chloridkanäle (12). Letztendlich wird das CFTR-Protein in zu geringer Menge, mit Instabilität und reduzierter Öffnungswahrscheinlichkeit auf der Zelloberfläche exprimiert, so dass der Chloridtransport nur sehr unzureichend stattfindet.

In der Folge kommt es zu Obstruktionen der Drüsengänge mit Zerstörung und Funktionsausfall der Organe bzw. zu chronischen, rezidivierenden und auch infektiösen Entzündungen, die ihrerseits wiederum zur Mangelfunktion und zum Funktionsausfall der entsprechenden Organe führen können (7).

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

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

Bei F508del homozygoten CF-Patienten weisen alle CFTR-Proteine einen mutationsbedingten Defekt auf. Es ist kein Allel vorhanden, von dem voll oder zumindest eingeschränkt funktionsfähige Proteine transkribiert werden können, um die fehlende Funktion – zumindest teilweise – zu kompensieren. Daraus resultierend weisen diese Patienten typischerweise einen

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

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

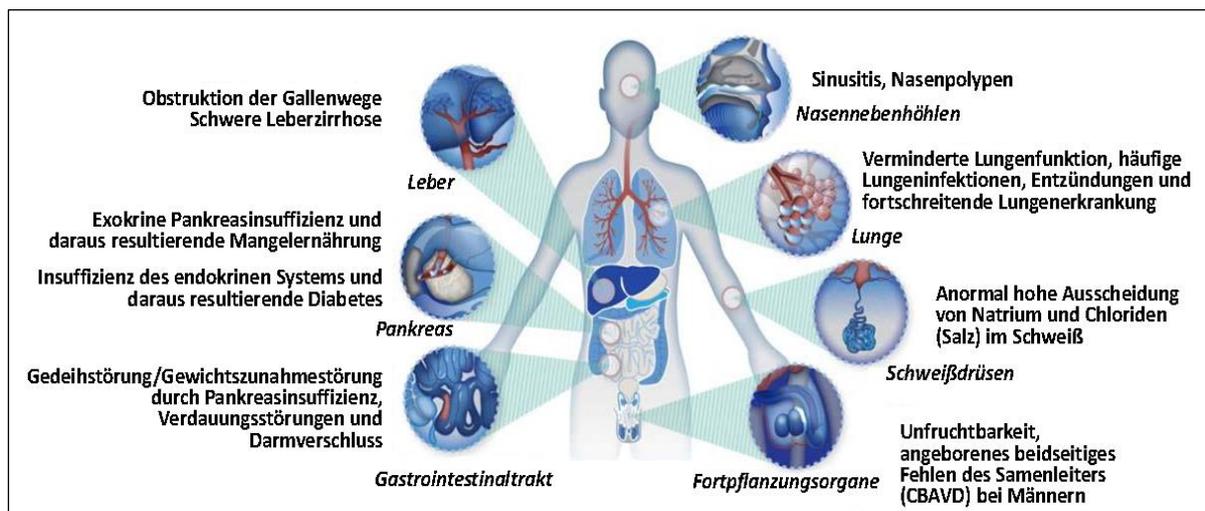


Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen der CF

Quelle: Eigene Darstellung nach (4)

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

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

unauffällig (24), die Lungenerkrankung ist also bereits manifestiert, bevor die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion abnimmt.

Bei vielen CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei die Häufigkeit der Infektionen mit dem Alter zunimmt. Bei den über 12-jährigen Patienten liegt die Besiedelungsrate bereits bei reichlich 30 % und steigt dann mit dem Alter bis auf ca. 65 % an. Im Durchschnitt liegt die Infektionshäufigkeit bei erwachsenen CF-Patienten bei ca. 60 % (29). Nach der Erstbesiedelung mit Bakterien kommt es allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Bei 9,8 % der Kinder und Jugendlichen und 53,1 % der Erwachsenen mindestens einmal jährlich eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* nachweisbar (2). Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentzündungen führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet (7). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (30, 31). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (32). Sie sind daher mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (33) und einer frühen Mortalität assoziiert (34, 35).

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

Neben der fortschreitenden Erkrankung der Atemwege kommt es zu **extrapulmonalen Manifestationen**, die aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chloridionen durch das CFTR-Protein resultieren. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas (Pankreasinsuffizienz) sowie unphysiologische Hydratisierungsvorgänge im Gastrointestinaltrakt (38, 39), CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD) (40) und CF-assoziiertes Diabetes (CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (41, 40). Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF

Klinisches Bild	Prävalenz	Beginn
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85 % (42); bei F508del homozygoten Patienten >90 % (43, 19)	Säuglingsalter, Kindheit
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20 % (44, 45) Distales Darmverschluss-Syndrom (DIOS): 15 % (44)	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97 % (41)	Säuglingsalter
Lebererkrankung	27-35 % (46, 47)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5 %, Osteopenie: 38 % (48)	Jugend/Erwachsenenalter
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50 % im Alter von 30 Jahren (49)	Jugend
Bösartige Tumoren	Bösartige Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Dickdarm, Dünndarm, Pankreas, Leber/Galle, Ösophagus); Odds-Ratio von 6,5 für das Auftreten dieser Tumore im Vergleich zu Personen ohne CF (7)	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

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

Die pathophysiologischen Veränderungen zeigen sich bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und setzen sich im Verlauf der Kindheit fort. Bereits intrauterin kann die pankreatogene Maldigestion zu einem Mekoniumileus führen, welcher bei etwa 15 % der Neugeborenen mit CF auftritt und häufig mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist (7, 45). Bei über 80 % der CF-Patienten in Deutschland liegt eine exokrine **Pankreasinsuffizienz** vor, ungefähr 35 % aller CF-Patienten leiden an CFLD (2). Die besonders schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind mit >90 % nahezu allesamt pankreasinsuffizient (43, 19).

Im **Magen-Darm-Trakt** kommt es – neben Verdauungsstörungen durch die Pankreasinsuffizienz – durch die Störungen der Wasser- und Salz-Regulation und dem

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

Des Weiteren sind bei einer Mutation im CFTR-Gen die **Fortpflanzungsorgane** von Frauen und Männern betroffen. Bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen, da der Spermientransport im weiblichen Genitaltrakt durch den zähen Schleim nur unzureichend erfolgt (53). Männer mit CF sind im Gegensatz zu Frauen wesentlich häufiger von Infertilität betroffen. 97 % aller männlichen CF-Patienten fehlt von Geburt an beidseitig der Samenleiter (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD)) (41). Dadurch bedingt tritt bei Männern mit Mutationen im CFTR-Gen häufiger eine Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) auf (54).

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

Die CF geht oft mit einem schlechteren **körperlichen Wachstum** und einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher: Möglicherweise führt die Lungenerkrankung zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, in der Regel zusammen mit einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas und einer daraus resultierenden Malabsorption (56). Insgesamt 18 % der Kinder mit CF sind leichter als die von den US *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) festgelegte fünfte Perzentile des Körpergewichts, und 16 % der Kinder sind kleiner als die von den CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße (57). Eine **Gedeihstörung** mit verringertem BMI als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar (58). Der G-BA hat den BMI in früheren Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen und Lumacaftor/Ivacaftor bereits als wichtigen Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft (59–61).

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

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge (49). In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose (4). In Deutschland lag gemäß einer Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers für alle Patienten des Registers das mediane Sterbealter im Jahr 2018 bei 33 Jahren. Die Haupttodesursachen waren

kardiopulmonale (69,0 %), und maligne Erkrankungen (6,0 %). In jeweils 25,3 % lagen andere oder unbekannte Ursachen vor (2).

In den USA betrug 2008 das mediane vorhergesagte Überleben bei Patienten mit zystischer Fibrose ungeachtet der zugrundeliegenden Mutation 37,4 Jahre [95% CI (35,0; 40,1)] (62). Eine Auswertung des US-amerikanischen CF-Datenregisters CFFPR (*Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*) von Patienten, die 2010 geboren und diagnostiziert wurden, zeigte, dass Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen ein geringeres medianes vorhergesagtes Überleben von 37 Jahren (63) haben, verglichen mit 46 Jahren bei dem Durchschnitt aller CF-Patienten ohne homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen (63). Da die F508del-Mutation zahlenmäßig bei weitem die Mehrheit aller einzelnen CF-Mutationen mit Krankheitswert ausmacht (in Deutschland sind ca. 46 % der CF-Patienten F508del homozygot (2)), sind die Implikationen auch für das Gesundheitswesen besonders relevant.

### Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist die Festkombination der Wirkstoffe Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®) im hier relevanten Anwendungsgebiet A angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (64). Innerhalb des Anwendungsgebietes A bestehen keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen. Damit entspricht die Zielpopulation im Anwendungsgebiet A der Population der genannten Teilindikation für Symkevi® (plus Kalydeco®).

### 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-Symptome sind individuell sehr verschieden und unterscheiden sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind schwer betroffen (19–22). Diese leiden an einer schweren und progredienten Multi-System Organdysfunktion, die hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert (65, 4). Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten.

### Derzeitige Therapieoptionen

Das primäre Ziel der derzeit verfügbaren Therapieoptionen bei CF-Patienten ist, die mit CF assoziierten Symptome zu behandeln (*Best Supportive Care*). Dazu gehören insbesondere die

Kontrolle der Atemwegsinfekte und pulmonalen Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten bei Pankreasinsuffizienz (66–68).

Für Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation im CFTR-Gen steht zudem die kausale Therapie mit dem Kombinationspräparat Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) zur Verfügung. Orkambi® gehört zur pharmazeutischen Klasse der CFTR-Modulatoren. Das Wirkprinzip beruht auf der direkten Veränderung und Modulation des mutationsbedingt geschädigten CFTR-Proteins: Lumacaftor ist ein CFTR-Korrektor, der intrazellulär die Faltung und den Transport fehlerhafter CFTR-Proteine verbessert und so die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran erhöht; Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der die Funktionalität der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine verbessert. In Summe bewirkt Orkambi®, dass eine größere Menge funktionaler CFTR-Proteine zur Verfügung steht und der Chloridtransport verbessert wird. Damit war Orkambi® bis zur Zulassung von Symkevi® (plus Kalydeco®) das einzige Medikament, das bei hF508del Patienten zugelassen ist und sich direkt gegen die Ursache der Erkrankung richtet (69, 70).

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien gemäß der Leitlinien der *European Cystic Fibrosis Society* und der deutschen S3 Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ (71, 68) sowie die seit 2012 zugelassenen ursächlichen Therapien Ivacaftor (Kalydeco® (72)) und das seit 2015 zugelassene Kombinationspräparat aus Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® (70)). Die zitierten und hier relevanten Leitlinien sind beide aktualisiert worden, als Kalydeco und Orkambi noch keine Zulassung besaßen und daher dort noch nicht erwähnt sein konnten. In einer Übersichtsarbeit zu Diagnose und Therapie der CF aus 2017 (73) werden diese kausalen Therapieoptionen jedoch gewürdigt und es wird eingeschätzt, dass diese zusammen mit den symptomatischen Therapien die Grundlage für eine Verbesserung der Lebensperspektive der CF-Patienten bilden werden. Eine vergleichsweise geringe Zahl der empfohlenen symptomatischen medikamentösen Therapieoptionen verfügt über eine spezifische Zulassung bei CF: Lediglich Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam.

Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
<b>Mit Indikation bei zystischer Fibrose</b>		
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert	Tobramycin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme	Pankreatin, Pankreaslipase	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
CFTR-Potentiator	Ivacaftor	Der CFTR-Potentiator verbessert die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine (Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht) und verbessern somit den Chloridtransport
Festkombination eines CFTR-Potentiators mit einem CFTR-Korrektor	Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor	Der CFTR-Modulator und der CFTR-Potentiator erhöhen sowohl die Anzahl bzw. verbessern die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine und erhöhen somit den Chloridtransport
<b>Ohne Indikation bei zystischer Fibrose</b>		
Bronchodilatoren (71, 74)	Salbutamolsulfat	$\beta$ 2-adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert (75)	3-7 %-iges NaCl	Inhalierter hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika (76)	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika (77)	Azithromycin	Antibiotika / Entzündungshemmer
Corticosteroide, inhaliert	Beclomethason, Fluticason	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)
Sekretolytika	Ambroxol, Bromhexin, Acetylcystein	Schleimlösung
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

Trotz der verfügbaren Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen für CF, welche die Symptome der CF-Patienten behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher (78, 79). Die medikamentöse Kontrolle der Symptome muss dauerhaft und lebenslang erfolgen und nimmt täglich mehrere Stunden in Anspruch. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen stellt das einen erheblichen Eingriff in den Tagesablauf dar und wird so zu einer enormen physischen und psychischen Belastung. Die negativen Auswirkungen im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patienten wurden anhand der standardisierten und validierten *Short-Form* (SF)-Gesundheitsfragebögen SF-36 und SF-50 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*health related quality of life*) nachgewiesen (80, 81). Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) (82), einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche die Lebensqualität von CF-Patienten reduzierende Faktoren (83). Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome,

Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (84). Infolgedessen treten Depressionen bei CF-Patienten (84) und deren Pflegepersonen (85) konsistent häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. 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 FEV<sub>1</sub> Wert, Bildungsniveau, Selbsteinschätzung hinsichtlich Lebensqualität und Anzahl an Hospitalisierungen assoziiert (86).

Zwar konnten diese Therapien die Lebenserwartung der CF-Patienten in den letzten Jahrzehnten erheblich steigern, dennoch liegt das Alter im Todesfall bei CF-Patienten derzeit im Median bei 27,5-35,1 Jahren (29, 87–89). In Deutschland beträgt das mediane Sterbealter der CF-Patienten aktuell 33 Jahre gemäß den aktuellen Angaben des Mukoviszidose Registers von 2018 (2). Heute geborene Kinder mit CF haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 47,3-53,0 Jahren (88, 87, 2, 89). Da diese Daten alle CF-Patienten einschließen, dürfte die Lebenserwartung konkret für die schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation eher noch geringer sein.

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung selbst und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der CF-Patienten, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen. Mit Orkambi® (Kombinationspräparat aus Lumacaftor/Ivacaftor) liegt im Anwendungsgebiet A bereits eine hocheffektive Therapie vor, der bereits vom G-BA ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert wurde (61). Jedoch stellt Orkambi® für einige Patienten, beispielsweise aufgrund der Verträglichkeit oder dem Interaktionspotential mit Begleitmedikationen, keine Option dar.

### **Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf**

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

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

Im Vergleich zu Lumacaftor wurden für Tezacaftor vorteilhaftere pharmakokinetische Parameter (PK-Parameter) nachgewiesen, die auf eine verbesserte Verfügbarkeit in der Lunge hinweisen. Darüber hinaus führt Tezacaftor, im Gegensatz zu Lumacaftor, nicht zur Induktion

von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen (90). Das verbesserte Arzneimittelwechselwirkungsprofil erlaubt eine bessere Auswahl der Ko-Medikation (91, 64), insbesondere die uneingeschränkte Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva ist potentiell für eine große Patientenpopulation ein wichtiger Fortschritt. Die Wichtigkeit dieser Aspekte wurde bereits in der mündlichen Anhörung zu Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) durch klinische Experten vorgestellt und diskutiert (92).

Somit adressiert die Festkombination Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) den therapeutischen Bedarf bei Patienten mit dieser schweren, bisher nicht heilbaren Erkrankung, da damit für diese Patienten eine weitere kausale, krankheitsmodulierende Therapie zur Verfügung steht, die in den Zulassungsstudien für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) und im Versorgungsalltag einen Trend zu besserer Verträglichkeit zeigt (93, 94). Insbesondere die Häufung respiratorischer Nebenwirkungen (Dyspnoe, Brustenge), die bereits in den Zulassungsstudien zu Orkambi® auftraten (95) und im Behandlungsalltag noch häufiger beobachtet wurden und teilweise zum Therapieabbruch führten (96–98), wurden für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) in den Zulassungsstudien nicht beobachtet.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut 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.*

Eine detaillierte Angabe zur Prävalenz der CF in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen (2). Das deutsche Mukoviszidose-Register und dessen Vorläufer, der Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose (99), wurden bereits als valide Quelle in den Nutzenbewertungen zu Tezacaftor/Ivacaftor (100, 101), Lumacaftor/Ivacaftor (102, 103, 61) und Ivacaftor (59, 60, 104, 105) 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 werden unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (6.340 Patienten) 2.940 Patienten aufgeführt, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (2), das sind 46,4 % aller registrierten und genotypisierten CF-Patienten in Deutschland.

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, (29)). In den früheren Auswertungen war eine erhebliche Zahl von registrierten, aber hinsichtlich ihres Überlebens ungeklärter, Patienten enthalten. Dies wurde mittlerweile bereinigt. Damit existiert mit der Zahl von 6.340 registrierten Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband 2018, erschienen 2019 (2)) 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 (29). Diese Zahl wurde für das Berichtsjahr 2012 mit 5.111 angegeben (29) und korrespondiert damit äußerst plausibel mit der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d.h. nach der Datenbereinigung (2013 = 5.101 CF-Patienten, (106)).

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 (107). 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 (108, 109). 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 (108, 109). Daher ist der Angabe der Prävalenz, die für Deutschland direkt aus dem langjährig bestehenden Mukoviszidose-Register stammt, höhere Verlässlichkeit beizumessen.

Generell sind keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz bezüglich des Geschlechts bekannt. Auch die Prävalenz zeigt diesbezüglich keine relevanten Unterschiede, da die hohe Sterblichkeit nicht relevant unterschiedlich zwischen den Geschlechtern ist. Wegen der niedrigen Lebenserwartung von Patienten mit CF, speziell bei Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist die Prävalenz bei älteren Patienten deutlich abfallend. Da jedoch alle Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind – soweit sie keine Kontraindikationen haben – seit November 2015 mit der Kombinationstherapie aus Lumacaftor/Ivacaftor erfolgversprechend behandelt werden können (zusätzlich zu BSC), ist in jedem Falle die Gesamtzahl der lebenden Patienten zu berücksichtigen.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch 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 („Berichtsjahre 2016 und 2018“, (2, 110)), siehe Tabelle 3-4, bleibt jedoch ein leichter Trend für eine geringfügig steigende Prävalenz bestehen. Dieser resultierende Trend dürfte jedoch zum Großteil aus Datenbereinigungen des deutschen Mukoviszidose-Registers und geänderter Auswertungsmethodik (im Vergleich zum Berichtsjahr 2015) resultieren sowie zu einem gewissen Anteil aus der Nachregistrierung von Patienten, die bisher nicht erfasst worden waren. Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Trend für maximal 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), so dass 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 3-4).

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 (111) sollte nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl führen, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch nicht generell ein Anstieg in den Patientenzahlen auftreten sollten.

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

Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2018 (berichtete Werte) und von 2019 bis 2024 (Extrapolation)

<b>Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register</b>	<b>2014<sup>1</sup></b>	<b>2015<sup>1</sup></b>	<b>2016<sup>2</sup></b>	<b>2017<sup>2</sup></b>	<b>2018<sup>2</sup></b>	<b>2019<sup>3</sup></b>
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.187	5.331	5.720	6.106	6.340	6.648
<b>Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register</b>	<b>2020<sup>4</sup></b>	<b>2021<sup>4</sup></b>	<b>2022<sup>4</sup></b>	<b>2023<sup>4</sup></b>	<b>2024<sup>4</sup></b>	<b>-</b>
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.648	6.648	6.648	6.648	6.648	-

<sup>1</sup> Datenstand zum 03.11.2017; <sup>2</sup> Datenstand zum 24.09.2019; <sup>3</sup> Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2014 bis 2018: Anstieg = 308 Patienten/Jahr (gerundet auf ganze Patientenzahl); <sup>4</sup> Fortschreibung der extrapolierten Patientenzahl des Jahres 2019, als konstant angenommen (siehe Text)

Quelle: (2, 110)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Symkevi® (plus Kalydeco®) - Anwendungsgebiet A Behandlung der zystischen Fibrose ( <i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	2.167	1.904

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

Wie bereits ausgeführt, wurden unter den 6.289 genotypisch getesteten Patienten der Qualitätssicherung Mukoviszidose Berichtsband 2018 2.940 Patienten identifiziert, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (2). Insgesamt sind 6.340 Patienten im Register bekannt, d.h. nur 51 Patienten sind also entweder nicht genotypisiert worden oder das Ergebnis der Genotypisierung war nicht eindeutig (die Rate der genotypisierten Patienten beträgt damit 99,2 %) (2).

Um eine konservative (größtmögliche) Angabe aller für eine Behandlung in Frage kommender Patienten im Indikationsgebiet zu erhalten, wird die Gesamtzahl der Patienten mit hF508del um die Patienten erhöht, die bei vollständiger Genotypisierung zusätzlich mit hF508del zu erwarten wären. Da der Anteil der Patienten, die hF508del sind, 46,4 % beträgt (2.940/6.289), sind dies nach Aufrundung 24 Patienten zusätzlich und damit in der Summe maximal 2.964 konservativ anzunehmende Patienten mit hF508del.

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation und 12 Jahre oder älter sind, wird davon ausgegangen, dass die Altersverteilung der Patienten mit hF508del der aller CF-Patienten entspricht (46,4 % der CF-Patienten sind hF508del). Diese Annahme ist notwendig, da in (2) nur die Altersverteilung aller Patienten im Register angegeben ist. Basierend auf dieser Annahme kann die Angabe aus dem Berichtsband zum Anteil der Patienten ab 12 Jahren direkt auf die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit hF508del angewendet werden. Der Anteil der Patienten, die bis maximal 11 Jahre alt sind kann nur aus der graphischen Darstellung der Altersverteilung im Berichtsband abgelesen werden.

Es ergeben sich Werte von 4 %, 8,7 % und 14,2 % für Patienten die 0 bis 1 Jahr, 2 bis 5 Jahre bzw. 6 bis 11 Jahre alt sind. In der Summe sind also 26,9 % der Patienten maximal 11 Jahre alt oder 73,1 % sind 12 Jahre oder älter (2). Damit verbleiben von den maximal 2.964 Patienten die hF508del sind (aufgerundet auf ganze Patientenzahlen) 2.167 Patienten in der Zielpopulation dieses Anwendungsgebietes A, die also zusätzlich mindestens 12 Jahre alt sind.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuellen verfügbaren Angabe 83.149.300 (Stand 31.09.2019) Einwohner (112). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl, der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 73.053.000 Versicherte (113).

Es kann die Annahme getroffen werden, dass die Altersverteilung für die Gesamteinwohner in Deutschland nicht relevant von der der gesetzlich krankenversicherten Einwohner abweicht. Diese Annahme ist erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Altersbereichs detaillierte Altersverteilung der Patienten im Bereich der GKV nicht zugänglich ist. Demzufolge kann der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten an der Gesamtbevölkerung (87,86 %) direkt auf die Anzahl der Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, angewandt werden, um daraus den Anteil der Patienten im Indikationsgebiet zu erhalten, die für den Bereich der GKV zu erwarten sind. Es ergeben sich damit (aufgerundet) maximal 1.904 im Bereich der GKV zu erwartenden Patienten im Indikationsgebiet. Der geschilderte Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-6 dargestellt.

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

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl lebender Patienten im Register (2)	<b>6.340</b>
2	Anzahl lebender Patienten mit Genotypisierung im Register (2); Anteil der genotypisierten Patienten = $6.289/6.340 = 99,20\%$	<b>6.289</b>
3	Anzahl der Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (2)	<b>2.940</b>
4	Hochgerechnete Anzahl der der Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, bei idealer 100 % Genotypisierungsrate (2): $2.940 / 0,992 = 2.964^{\#}$	<b>2.964<sup>#</sup></b>
5	Anteil der Patienten, die $\geq$ 12 Jahre alt sind (2): Summe Anteil Patienten $\leq$ 11 Jahre = $4\% + 8,7\% + 14,2\% = 26,9\%$ - damit sind $73,1\% \geq$ 12 Jahre alt	<b>73,1 %</b>
6	Anzahl der Patienten $\geq$ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. Annahme: Die Altersverteilung aller Patienten im Register wird auch als Altersverteilung der 46,4 % Patienten angenommen, die hF508del sind.	<b>2.167<sup>#</sup></b>
7	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (113) an der Gesamtbevölkerung (112): $73.053.000 / 83.149.300 = 0,8786$	<b>87,86 %</b>
8	Anzahl GKV-versicherter Patienten $\geq$ 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind ( $87,86\%$ GKV-Versicherte $\geq$ 12 Jahre: $2.167 * 0,8786$ ) <sup>&amp;</sup>	<b>1.904<sup>#</sup></b>

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert

Quelle: (2, 112–114)

# aufgerundet auf die nächst größere Patientenzahl

& Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen  $\geq 12$  Jahre an der Gesamtbevölkerung (112) identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten  $\geq 12$  Jahre an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (113).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Symkevi® (plus Kalydeco®) - Anwendungsgebiet A Behandlung der zystischen Fibrose ( <i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	1.904

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

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patienten der Zielpopulation für Anwendungsgebiet A, also Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, von einer Behandlung mit Symkevi® (plus Kalydeco®) profitieren werden. Daher wird von 1.904 Patienten im Bereich der GKV ausgegangen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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 wurden mittels unsystematischer Handrecherche zu CF ermittelt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Bei unsicherer Datenlage wurden, soweit verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die Standardtherapie in Form der BSC sowie Informationen zu Lumacaftor/Ivacaftor ermittelt.

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

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk D, Schubert-Zsilavecz M 2013. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert opinion on drug discovery*; 8(6):691–708.
2. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J 2019. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. Verfügbar unter: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*; 245(4922):1066–73.
4. O'Sullivan BP, Freedman SD 2009. Cystic fibrosis. *Lancet*; 373(9678):1891–904.
5. van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD 2008. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*; (3):91–120.
6. Boucher RC 2007. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine*; 58:157–70.
7. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. S. 593–604, in: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.). *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby 2008.
8. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ 1993. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl<sup>-</sup> channels with altered pore properties. *Nature*; 362(6416):160–4.
9. Ratjen FA 2009. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respiratory care*; 54(5):595–605.
10. Cystic Fibrosis Mutation Database 2019. CFMDB Statistics. Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> abgerufen am: 23.01.2020.
11. The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2) 2020. List of current CFTR2 variants. Verfügbar unter: [https://cftr2.org/mutations\\_history](https://cftr2.org/mutations_history) abgerufen am: 23.01.2020.
12. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN 2014. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *The international journal of biochemistry & cell biology*; 52:47–57.
13. Zielenski J 2000. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*; 67(2):117–33.
14. Elborn JS 2016. Cystic fibrosis. *Lancet*; 388(10059):2519–31.

15. Boyle MP, Boeck K de 2013. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *The Lancet. Respiratory medicine*; 1(2):158–63.
16. Kim SJ, Skach WR 2012. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Frontiers in pharmacology*; 3:201.
17. Moran O, Zegarra-Moran O 2008. On the measurement of the functional properties of the CFTR. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 7(6):483–94.
18. Accurso FJ, van Goor F, Zha J, Stone AJ, Dong Q, Ordonez CL et al. 2014. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 13(2):139–47.
19. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML 2003. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*; 361(9370):1671–6.
20. Johansen HK, Nir M, Hoiby N, Koch C, Schwartz M 1991. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet*; 337(8742):631–4.
21. Kerem E, Kerem B 1996. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*; 22(6):387–95.
22. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H 1992. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*; 326(18):1187–91.
23. Hauber HP, Reinhardt D, Pforte A. Kapitel 6: Epidemiologie der CF-Erkrankung. S. 255–261, in: Reinhardt D. (Hrsg.), *Cystische Fibrose*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2001.
24. Grasemann H, Ratjen F 2013. Early lung disease in cystic fibrosis. *The Lancet. Respiratory medicine*; 1(2):148–57.
25. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, Ungern-Sternberg BS von, Garratt LW et al. 2009. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr*; 155(5):623-8 e1.
26. Sly P. D. et al 2009. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *American Thoracic Society*; 180(2):146–52.
27. Sly P. D. et al 2013. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. *The New England journal of medicine*; 368(21):1963–70.
28. VanDevanter D. R. Kahle J. S. O'Sullivan A. K. Skirica S. Hodgkins P. S. 2016. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis*; 15(2):147–57.
29. Sens B, Stern M 2013. *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer*

Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut. Verfügbar unter:

[https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaetssicherung\\_mukoviszidose\\_2012.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaetssicherung_mukoviszidose_2012.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.

30. VanDevanter D. R. Morris N. J. Konstan M. W. 2016. IV-treated pulmonary exacerbations in the prior year: An important independent risk factor for future pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*; 15(3):372–9.
31. VanDevanter D. R. Pasta D. J. Konstan M. W. 2015. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*; 14(6):763–9.
32. Stenbit AE, Flume PA 2011. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*; 17(6):442–7.
33. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E et al. 2012. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 40(1):61–6.
34. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF et al. 2005. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*; 171(2):158–64.
35. Newton TJ 2009. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respiratory care*; 54(6):769-75; discussion 775-6.
36. Koch C, Hoiby N 1993. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*; 341(8852):1065–9.
37. Davies JC, Cunningham S, Alton EW, Innes JA 2008. Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. *Thorax*; 63(2):96–7.
38. Quinton PM 1999. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiological reviews*; 79(1 Suppl):S3-S22.
39. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ 2005. Cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*; 352(19):1992–2001.
40. Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L 2014. Cystic fibrosis related liver disease--another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*; 15(8):13529–49.
41. Chen H, Ruan YC, Xu WM, Chen J, Chan HC 2012. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Human reproduction update*; 18(6):703–13.
42. Nousia-Arvanitakis S 1999. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *Journal of clinical gastroenterology*; 29(2):138–42.
43. Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V et al. 2009. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*; 102(11):793–8.

44. Strausbaugh SD, Davis PB 2007. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clinics in chest medicine*; 28(2):279–88.
45. van der Doef, H. P., Kokke FT, van der Ent, C. K., Houwen RH 2011. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Current gastroenterology reports*; 13(3):265–70.
46. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R et al. 2002. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*; 36(6):1374–82.
47. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B 1999. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*; 30(5):1151–8.
48. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B 2010. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcified tissue international*; 86(1):1–7.
49. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC 2001. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*; 153(4):345–52.
50. Koivula F, McClenaghan N. H. Harper A. G. S. Kelly C. 2016. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia*; 59(7):1350–5.
51. Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, Viscovo S, Scotto R, Ferrari S et al. 2014. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial. *PloS one*; 9(2):e87796.
52. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW 1997. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric research*; 41(2):161–5.
53. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML 2008. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*; 149(6):2790–7.
54. Stuppia L, Antonucci I, Binni F, Brandi A, Grifone N, Colosimo A et al. 2005. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *European journal of human genetics: EJHG (Eur J Hum Genet)*; 13(8):959–64.
55. Colombo C 2007. Liver disease in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*; 13(6):529–36.
56. Pencharz PB, Durie PR 2000. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical nutrition*; 19(6):387–94.
57. Peterson ML, Jacobs, D. R., Jr., Milla CE 2003. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*; 112(3 Pt 1):588–92.
58. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ et al. 2001. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*; 56(10):746–50.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013. 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. 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). 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-204\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
62. Jackson AD, Daly L, Kelleher C, Marshall BC, Quinton HB, Foley L et al. 2011. The application of current life table methods to compare cystic fibrosis median survival internationally is limited. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 10(1):62–5.
63. MacKenzie T, Gifford AH, Sadosky KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH et al. 2014. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med*; 161(4):233–41.
64. European Medicines Agency 2020. Assessment Report for Symkevi®(EPAR): Product Information Anhänge I-III. Stand Januar 2020. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf) abgerufen am: 03.04.2020.
65. Davies JC, Alton EW, Bush A 2007. Cystic fibrosis. *Bmj*; 335(7632):1255–9.
66. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Group 2011. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. Verfügbar unter: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL\\_S1\\_mukoviszidose\\_ernaehrung\\_exokrine\\_pankreasinsuffizienz.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
67. Cystic Fibrosis Trust 2011. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/care/consensus-docs-with-new-address/cystic-fibrosis-trust-standards-of-care.ashx?la=en> abgerufen am: 23.01.2020.

68. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P et al. 2014. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 13 Suppl 1:S23-42.
69. Bulloch MN, Hanna C, Giovane R 2017. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F580del CFTR mutation. *Expert Rev Clin Pharmacol*; 10(10):1055–72.
70. European Medicines Agency 2019. Assessment Report for Orkambi®(EPAR): Product Information Anhänge I-III. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
71. Müller FM, Bend J, Rietschel E 2013. S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ - Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/026-0221\\_S3\\_Lungenerkrankung\\_bei\\_Mukoviszidose\\_Modul\\_1\\_2013-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-0221_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06-abgelaufen.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
72. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2019. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten: Stand April 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527> abgerufen am: 09.04.2020.
73. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L 2017. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*; 114(33-34):564–74.
74. Schwarz C 2013. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*; 31(4):80–8.
75. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC 2006. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *The New England journal of medicine*; 354(3):241–50.
76. Konstan MW 2008. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Current opinion in pulmonary medicine*; 14(6):567–73.
77. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J et al. 2010. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*; 303(17):1707–15.
78. Konstan MW, VanDevanter DR, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Morgan WJ et al. 2010. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatr Pulmonol*; 45(12):1167–72.
79. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM 2009. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 8(2):91–6.

80. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW 2002. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*; 121(1):64–72.
81. Yi MS, Tsevat J, Wilmott RW, Kotagal UR, Britto MT 2004. 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*; 144(6):711–8.
82. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M 2005. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*; 128(4):2347–54.
83. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ et al. 2011. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*; 46(1):36–44.
84. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I 2008. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*; 14(6):582–8.
85. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC 2009. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*; 44(8):784–92.
86. Zupanič MV, Škerjanc A 2019. Cystic fibrosis and career counselling. *Cent Eur J Public Health*; 27(4):279–84.
87. Canadian Cystic Fibrosis Registry 2018. 2018 Annual Data Report. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/RegistryReport2018/2018RegistryAnnualDataReport.pdf> abgerufen am: 23.01.2020.
88. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019. 2018 Patient Registry. Annual Data Report. Verfügbar unter: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> abgerufen am: 23.01.2020.
89. UK Cystic Fibrosis Registry 2019. Annual Data Report 2018. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/uk-cf-registry/2018-registry-annual-data-report.ashx?la=en> abgerufen am: 23.01.2020.
90. van Goor F, Grootenhuis P, Hadidda S, Burton B, Young T, Selkirk J et al. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661. 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, Florida. 2016 2016.
91. European Medicines Agency 2018. Orphan Maintenance Assessment Report Symkevi, Treatment of cystic fibrosis, EU/3/17/1828. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/symkevi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/symkevi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor - Stenographisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: <https://www.g->

ba.de/downloads/91-1031-416/2019\_04\_08\_Wortprotokoll\_Tezacaftor-Ivacaftor\_D408.pdf abgerufen am: 23.01.2020.

93. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E et al. 2017. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*; 377(21):2024–35.
94. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent, C. K., Moeller A, Simard C et al. 2017. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *The New England journal of medicine*; 377(21):2013–23.
95. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey B, Huang X, Marigowda G, Waltz D et al. 2014. Effect of Lumacaftor in combination with Ivacaftor in patients with CF who are homozygous for F508del-CFTR: Phase 3 TRAFFIC and TRANSPORT Studies. *Pediatr Pulmonol*; 49(S38):156–7.
96. Hubert D, Chiron R, Camara B. et al 2017. Real-Life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*; 16(3):388–91.
97. Jennings MT, Dezube R, Paranjape S, West NE, Hong G, Braun A et al. 2017. An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. *Ann Am Thorac Soc*; 14(11):1662–6.
98. Popowicz N, Wood J, Tai A, Morey S, Mulrennan S 2017. Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 16(3):392–4.
99. Sens B, Stern M 2012. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut. Verfügbar unter:  
[https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaets\\_sicherung\\_mukoviszidose\\_2011.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaets_sicherung_mukoviszidose_2011.pdf) abgerufen am: 28.04.2020.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5745/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_D-408\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5745/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_TrG.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. 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, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren

- (homozygot bzgl. F508del)). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-476\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf) abgerufen am: 28.02.2020.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss 2018. 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). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-339\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
103. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. 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: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-432\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
104. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. 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: Patienten 12-24 Monate. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-481\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf) abgerufen am: 20.04.2020.
105. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. 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: Patienten ab 18 Jahren mit R117H-Mutation. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-480\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf) abgerufen am: 20.04.2020.
106. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B 2016. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. Verfügbar unter: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2015.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2015.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
107. European Medicines Agency 2018. Assessment report Orkambi International non-proprietary name: LUMACAFTOR / IVACAFTOR Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orkambi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orkambi-epar-public-assessment-report_en.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
108. Colombo C, Littlewood J 2011. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society; 10 Suppl 2:S7-15.

109. Farrell PM 2008. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society (J Cyst Fibros)*; 7(5):450–3.
110. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B 2017. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. Verfügbar unter: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2016.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2016.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
111. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Richtlinie (Kinder-Richtlinie Stand: 14. November 2019) des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1998/Kinder-RL\\_2019-11-14\\_iK-2019-12-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1998/Kinder-RL_2019-11-14_iK-2019-12-19.pdf) abgerufen am: 23.01.2020.
112. Destatis 2020. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> abgerufen am: 03.04.2020.
113. BMG 2020. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln\_KF20Bund. Stand: März 2020. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/GKV/KF2020Bund\\_Maerz\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf) abgerufen am: 03.04.2020.
114. Vertex Pharmaceuticals 2020. Eigene Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation - AWG A.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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 Tabellen Tabelle 3-5 bis Tabelle 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	Oral: 1-mal täglich, eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg morgens und 1-mal täglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends	Kontinuierlich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Lumacaftor/Ivacaftor	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	Oral: 2-mal täglich zwei Tabletten mit 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

#### **Behandlungsmodus von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor):**

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

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

#### **Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor):**

Die empfohlene Dosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 12 Jahren beträgt zwei Tabletten mit je 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor oral alle 12 Stunden (800 mg

Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor Tagesgesamtosis). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (2).

Darüber hinaus wird bei CF-Patienten eine symptomlindernde Therapie angewendet. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar. Mukolytische Medikamente verringern die Viskosität (Zähigkeit) des Bronchialsekrets. Bronchodilatoren erweitern die Atemwege und entzündungshemmende Präparate helfen bei der Therapie von CF-Patienten mit Asthma. Die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (3-7 % NaCl) löst den Schleim in den unteren Atemwegen. Keimbesiedelung und Infektionen werden, oft in chronischen Therapieschemata, mit Antibiotika behandelt. Bei den meisten CF-Patienten besteht zudem eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Neben den medikamentösen Therapien werden auch physiotherapeutische Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion angewendet. Darüber hinaus wird Untergewicht zudem oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden dauerhaft über das ganze Jahr hinweg angewendet.

In Tabelle 3-9 sind die in diesem Zusammenhang ausgewählten, repräsentativen Beispiele für die verschiedenen Medikamente aufgeführt, die bei CF-Patienten zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden (3–8).

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

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	Oral: 1-mal täglich, eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg morgens und 1-mal täglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Lumacaftor/Ivacaftor	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	Oral: 2-mal täglich zwei Tabletten mit 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	365
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den 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

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

ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	365	Tezacaftor: 100 mg/ Ivacaftor: 300 mg [2-mal täglich 1 Filmtablette à 100mg Tezacaftor/150 mg Ivacaftor morgens und 1 Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends = 0,1g/0,3g	Tezacaftor/Ivacaftor: 0,1 g/0,15 g * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr/54,75 g pro Jahr (DDD: 1 DE) Ivacaftor: 0,15 g * 365 Tage = 54,75 g pro Jahr (DDD: 0,3g)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Lumacaftor/Ivacaftor	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	365	Lumacaftor: 800 mg/Ivacaftor: 500 mg (2-mal täglich 2 Tabletten à 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor = 0,8 g /0,5 g)	Lumacaftor/Ivacaftor: 0,8 g/0,5 g * 365 Tage = 292 g pro Jahr/ 182,5 g pro Jahr (DDD: 4 DE)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

*IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

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

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

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) + [Ivacaftor (Kalydeco®)]	<u>Tezacaftor/Ivacaftor:</u> 6.404,90 € (28 Filmtabletten à 100 mg Tezacaftor / 150 mg Ivacaftor)  + <u>Ivacaftor:</u> 8.221,15 € (28 Filmtabletten à 150 mg Ivacaftor)	<u>Tezacaftor/Ivacaftor:</u> 6.037,93 € (1,77 <sup>1</sup> ; 365,20 <sup>2</sup> )  + <u>Ivacaftor:</u> 7.750,45 € (1,77 <sup>1</sup> ; 468,93 <sup>2</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	<u>Lumacaftor/Ivacaftor:</u> 12.076,19 € (112 Filmtabletten à 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor)	11.385,33 € (1,77 <sup>1</sup> ; 689,09 <sup>2</sup> )
<sup>1</sup> : Pflichtrabatt der Apotheke <sup>2</sup> : Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 Stand Lauer-Taxe: 01.04.2020 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

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. Juli 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 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde die jeweils wirtschaftlichste Packung gewählt. Importierte Arzneimittel, sowie Arzneimittel außer Vertrieb wurden nicht berücksichtigt. Die jeweiligen Informationen zu den Kosten entstammen der Lauer-Fischer Datenbank (Stand: 01.04.2020).

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

Der Apothekenabgabepreis für Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) beträgt 6.404,90 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7 % des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 365,20 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Symkevi® in Höhe von 6.037,93 €.

***Ivacaftor:***

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor (Kalydeco®) beträgt 8.221,15 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7 % des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 468,93 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kalydeco® in Höhe von 7.750,45 €.

***Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®):***

Der Apothekenabgabepreis für Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) beträgt 12.076,19 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7 % des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 689,09 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Orkambi® in Höhe von 11.385,33 €.

**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 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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 3-13: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	-	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Lumacaftor/Ivacaftor	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	-	-	-

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

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®), Ivacaftor (Kalydeco®) und Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) entnommen (1, 2, 10). Für diese Wirkstoffe fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 3-15: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Lumacaftor/Ivacaftor	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	-	-

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie 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 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten 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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	179.741,38	-	-	179.741,38
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Lumacaftor/Ivacaftor	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A	148.415,91	-	-	148.415,91
Quelle: (11)					

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

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeit steht für Patienten in der Zielpopulation – Anwendungsgebiet A außer Symkevi<sup>®</sup> plus Kalydeco<sup>®</sup> nur ein weiteres kausal wirkendes Arzneimittel-Regime zur Verfügung (Orkambi<sup>®</sup>).

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

Kontraindikationen bestehen bei der Behandlung mit Symkevi® plus Kalydeco® nur bei Überempfindlichkeit gegen die aktiven Substanzen oder deren Trägerstoffe (1). Eine Quantifizierung dieser Patientengruppe ist nicht möglich.

Therapieabbrüche traten in der Phase-3-Zulassungsstudie VX14-661-106 nur bei 6,4 % der Patienten unter Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) auf (12).

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In den ersten Jahren nach der Indikationserweiterung kann nicht realistisch davon ausgegangen werden, dass alle für eine Behandlung mit Symkevi® (plus Kalydeco®) in Frage kommenden Patienten auch tatsächlich ein- oder umgestellt werden. Durch einige zu erwartende Therapieabbrüche und wegen einer generell nicht zu erwartenden 100%-igen Therapietreue-Rate, liegt der tatsächliche Versorgungsanteil voraussichtlich deutlich unter der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation. 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.*

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Taxe (Stand 1. April 2020) entnommen. Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die angegebenen Kosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen gemäß der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. European Medicines Agency 2020. Assessment Report for Symkevi<sup>®</sup>(EPAR): Product Information Anhänge I-III. Stand Januar 2020. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf) abgerufen am: 03.04.2020.
2. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2019. Fachinformation Orkambi<sup>®</sup> 200 mg/125 mg Filmtabletten: Stand Januar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020879> abgerufen am: 09.04.2020.
3. Gilead Sciences GmbH 2019. Fachinformation Cayston<sup>®</sup>75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler: Stand April 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011965> abgerufen am: 09.04.2020.
4. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019. Fachinformation zu GERNEBCIN 40 mg/1 ml GERNEBCIN 80 mg/2 ml: Stand September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012932> abgerufen am: 09.04.2020.
5. Penta Arzneimittel GmbH 2017. 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](https://www.penta-arzneimittel.de/fileadmin/user_upload/packungsbeilagen/Gebrauchsinformation_Natriumchlorid-Loesung_3_220524.01.pdf) abgerufen am: 09.04.2020.
6. Roche Pharma AG 2017. Fachinformation Pulmozyme<sup>®</sup>: Stand April 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006640> abgerufen am: 09.04.2020.
7. TEVA GmbH 2019. 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> abgerufen am: 09.04.2020.
8. Berlin-Chemie AG 2017. Fachinformation zu Pangrol 20 000: Stand Januar 2017. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/> abgerufen am: 09.04.2020.

9. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) 2020. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Verfügbar unter: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/amtliche-atc-klassifikation/> abgerufen am: 10.01.2020.
10. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2019. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten: Stand April 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527> abgerufen am: 09.04.2020.
11. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited 2020. Eigene Berechnungen zu Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) - AWG A.
12. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2017. Clinical Study Report. Study VX14-661-106. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 26.05.2017. Version 1.0.

### 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 gemäß Stand Januar 2020 (1) zu Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor).

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.*

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Symkevi darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, muss das Vorliegen einer der oben aufgeführten Mutationen mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden.

##### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

*In einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten*

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

##### *Versäumte Dosis*

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis baldmöglichst einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen.

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis mehr als 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis nicht mehr einnehmen. Die nächste geplante Dosis kann zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Es darf nicht mehr als eine Tablette gleichzeitig eingenommen werden; Morgen- und Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.

#### *Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren*

Die Dosis von Symkevi und Ivacaftor ist anzupassen, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 3-17 anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4*
<b>Morgendosis</b>				
Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tablette	✓	-	✓	-
Ivacaftor 150 mg Tablette	-	✓	-	✓
<b>Abenddosis</b>				
Ivacaftor 150 mg Tablette	-	-	-	-
*Fortsetzung der Einnahme von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tabletten oder Ivacaftor 150 mg Tabletten an alternierenden Tagen.				

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis auf eine Symkevi-Tablette zweimal wöchentlich, eingenommen im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen, anzupassen. Die Abenddosis Ivacaftor ist nicht einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurden bei einer begrenzten Zahl von älteren Patienten untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Zu den Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 3-18. Zur Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung des

Arzneimittels bei diesen Patienten nur dann empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist Symkevi in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-18: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	<b>Leicht (Child-Pugh-Klasse A)</b>	<b>Mäßig (Child-Pugh-Klasse B)</b>	<b>Stark (Child-Pugh-Klasse C)</b>
<b>Morgens</b>	Keine Dosisanpassung	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich.	Anfangsdosis: Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.
<b>Abends</b>	Keine Dosisanpassung	Keine Ivacaftor 150 mg-Tablette	Keine Ivacaftor 150 mg-Tablette

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symkevi bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### Art der Anwendung

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

Sowohl die Symkevi- als auch die Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen, wie z. B. zu einer Mahlzeit wie sie in Standardleitlinien zur Ernährung empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor darf CF-Patienten nicht verordnet werden, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine zweite Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannt ist.

### Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen Patienten festgestellt, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, aber auch mit einer Ivacaftor-Monotherapie behandelt wurden. Daher werden bei allen Patienten Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT oder AST) vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei einem erheblichen Anstieg der Transaminasenwerte (z. B. ALT oder AST  $>5$  x Obergrenze des Normalbereichs (ULN, *upper limit of normal*) oder ALT oder AST  $>3$  x ULN und Bilirubin  $>2$  x ULN) ist die Behandlung zu unterbrechen und die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung der Transaminasenanstiege sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

### Patienten nach Organtransplantation

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

#### *CYP3A-Induktoren*

Die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor und Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Symkevi und Ivacaftor führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### *CYP3A-Inhibitoren*

Eine Anpassung der Symkevi- und Ivacaftor-Dosis ist erforderlich, wenn die Kombination gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wie auch unter einer Ivacaftor-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 Symkevi in Kombination mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

#### Natrium

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

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

#### Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tezacaftor und Ivacaftor

##### *CYP3A-Induktoren*

Tezacaftor und Ivacaftor sind Substrate von CYP3A (Ivacaftor ist ein sensitives Substrat von CYP3A). Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren kann unter Umständen zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit und folglich zu einer verminderten Wirksamkeit von Symkevi und Ivacaftor führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer deutlichen Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (Fläche unter der Kurve [AUC]) um 89 %. Demnach ist auch zu erwarten, dass die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren deutlich herabgesetzt sein wird; die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird daher nicht empfohlen.

Beispiele für starke CYP3A-Induktoren sind:

- Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

##### *CYP3A-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor (gemessen anhand der AUC) um das 4-Fache und erhöhte die AUC von Ivacaftor um das 15,6-Fache. Die Symkevi-Dosis sollte angepasst werden, wenn es gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beispiele für starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol
- Telithromycin und Clarithromycin

Physiologiebasierte pharmakokinetische Modelle deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol, einem mäßigen CYP3-Inhibitor, die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor (AUC) um das etwa 2-Fache erhöhen könnte. Die gleichzeitige Anwendung mit

Fluconazol erhöhte die Ivacaftor-AUC um das 3-Fache. Die Dosis von Symkevi und Ivacaftor ist anzupassen, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beispiele für mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Fluconazol
- Erythromycin

Der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Inhaltstoffe enthält, die mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind, kann die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor und Tezacaftor erhöhen; daher ist während der Behandlung auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit oder Pomeranzen (Bitterorangen) enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Wechselwirkungspotenzial von Tezacaftor/Ivacaftor mit Transportern*

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tezacaftor ein Substrat für den Aufnahme-Transporter OATP1B1 (Organo-Anion-Transporter B1) und die Efflux-Transporter P-gp (P -Glykoprotein) und BCRP (*breast cancer resistance protein*, Brustkrebsresistenzprotein) ist. Tezacaftor ist kein Substrat von OATP1B3. Es ist aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem Tezacaftor mit keiner erheblichen Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Tezacaftor durch gleichzeitig angewendete Inhibitoren von OATP1B1, P-gp oder BCRP zu rechnen. Die Bioverfügbarkeit von M2-TEZ (einem Tezacaftor-Metaboliten) kann jedoch durch P-gp-Inhibitoren erhöht werden. Bei der Anwendung von P-gp-Inhibitoren zusammen mit Symkevi ist daher Vorsicht geboten.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Ivacaftor kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp ist. Ivacaftor und seine Metaboliten sind *in-vitro*-Substrate von BCRP. Aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem Ivacaftor ist nicht damit zu rechnen, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor und M1-IVA verändert, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA voraussichtlich nicht klinisch relevant sind.

Symkevi kann OATP1B1 hemmen und die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die OATP1B1-Substrate sind, erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit OATP1B1-Substraten ist Vorsicht angezeigt.

#### *Ciprofloxacin*

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor oder Tezacaftor. Eine Dosisanpassung von Symkevi bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciprofloxacin ist daher nicht erforderlich.

Arzneimittel, die von Tezacaftor und Ivacaftor beeinflusst werden:*CYP2C9-Substrate*

Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Symkevi in Kombination mit Ivacaftor eine Überwachung der INR (International Normalized Ratio) empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimepirid und Glipizid; bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist daher Vorsicht geboten.

*CYP3A, Digoxin und andere P-gp-Substrate**CYP3A-Substrate*

Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral angewendetem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam nicht. Eine Dosisanpassung von CYP3A-Substraten bei gleichzeitiger Anwendung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor ist nicht erforderlich.

*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 Symkevi in Kombination mit 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 gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

*Hormonelle Kontrazeptiva*

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Es ist nicht zu erwarten, dass Symkevi und Ivacaftor die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva verändern.

*OATP1B1-Substrate*

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde zusammen mit Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, untersucht und hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Pitavastatin (1,24-fach erhöhte Bioverfügbarkeit, basierend auf der AUC). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Symkevi ist keine Dosisanpassung von OATP1B1-Substraten erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte, Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tezacaftor oder Ivacaftor bei

Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Symkevi während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tezacaftor, Ivacaftor oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tezacaftor und Ivacaftor in die Milch von laktierenden weiblichen Ratten ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung 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

##### *Tezacaftor*

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Tezacaftor auf die Fertilität beim Menschen vor. In Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag hatte Tezacaftor keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistungsindizes von männlichen und weiblichen Ratten.

##### *Ivacaftor*

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

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

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es liegen Berichte über Schwindelgefühl bei Patienten unter der Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor und unter Ivacaftor-Monotherapie vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit Schwindelgefühl sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in der folgenden Tabelle 3-19. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurde dem EU-Risk-Management-Plan für Symkevi<sup>®</sup> entnommen (2).

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Symkevi<sup>®</sup>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
keine		
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Lebertoxizität	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.  <b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Symkevi <sup>®</sup> handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Gleichzeitige Einnahme mit starken CYP3A-Inhibitoren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.5 (Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.  <b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Symkevi <sup>®</sup> handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Katarakt	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation bereitgestellt.  <b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Bei Symkevi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	
<b>Fehlende Information</b>		
Einnahme durch Schwangere oder Stillende	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation bereitgestellt.  <b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Symkevi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Langzeit-Verträglichkeit	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt.  <b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Symkevi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Mäßige bis schwere Lebererkrankung	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt.  <b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Symkevi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Patienten mit einem FEV <sub>1</sub> (% des Normwertes) von < 40 %	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt.  <b>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Bei Symkevi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 auf:

- der Fachinformation Stand Januar 2020 zu Symkevi<sup>®</sup> (plus Kalydeco<sup>®</sup>) (1),
- dem EU-Risk Management-Plan zu Symkevi<sup>®</sup> (plus Kalydeco<sup>®</sup>) (2).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency 2020. Assessment Report for Symkevi<sup>®</sup>(EPAR): Product Information Anhänge I-III. Stand Januar 2020. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf) abgerufen am: 03.04.2020.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 2020. Risk Management Plan zu Symkevi<sup>®</sup> (Tezacaftor/Ivacaftor) Version 2.3.

### 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 3-20 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 3-20 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 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
<b>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b>			
1	Genotypisierung	Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, <u>muss</u> das Vorliegen einer der oben aufgeführten Mutationen mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden. (S.2, 4.2)	ja
2	Kontrolle der Transaminasewerte	Es werden bei allen Patienten Kontrollen der Transaminasewerte (ALT oder AST) vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich <u>empfohlen</u> . (S.4, 4.4)	nein
3	Augenuntersuchungen	Katarakte: Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen <u>empfohlen</u> . (S.5, 4.4)	nein
<b>Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</b>			

4	Überprüfung des INR-Wertes	Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Symkevi in Kombination mit Ivacaftor eine Überwachung der INR (International Normalized Ratio) <u>empfohlen</u> . (S. 6, 4.5)	nein
5	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 Symkevi in Kombination mit 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 gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es <u>muss</u> eine angemessene Überwachung durchgeführt werden. (S. 7, 4.5)	Ja
<b>Überdosierung</b>			
6	Überprüfung der Vitalparameter	Es sind keine Risiken in Zusammenhang mit einer Überdosierung von Symkevi bekannt und bei einer Überdosierung steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung <u>besteht aus</u> allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 10, 4.9)	Ja

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

Die Fachinformation von Symkevi® hat den Stand von Januar 2020 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 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 (2).

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. European Medicines Agency 2020. Assessment Report for Symkevi®(EPAR): Product Information Anhänge I-III. Verfügbar unter:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf) abgerufen am: 03.04.2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2020. Verfügbar unter:  
[https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_2Q2020\\_Internet.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2Q2020_Internet.pdf) abgerufen am: 01.04.2020.