

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 A

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im
Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot
bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und
auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation
aufweisen*

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

Stand: 26.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	68
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	71
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	72
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	14
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF	17
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF	22
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: Anteil der Patienten des AWG A bei Zählung nach der detaillierten Aufzählung lt. Studienprotokoll VX17-445-102 sowie Gesamtzahl der Patienten mit F/MF-Mutationen laut europäischer Zulassung – Angaben aus vier internationalen CF- Registern.....	29
Tabelle 3-7: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: CF- Patienten ≥ 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen	30
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-10: Dosierungs-Schema für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in Kombination mit CYP3A-Inhibitoren	41
Tabelle 3-11: Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF- Patienten (BSC).....	42
Tabelle 3-12: Behandlungsmodi der repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente.....	42
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr bei repräsentativen Medikamenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)	45
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei den repräsentativen, bei CF verwendeten Arzneimittel	47
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-18: Kosten der repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente	50
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	54
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten pro Patient für die repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente	57
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)	69
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	72

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathophysiologie der zystischen Fibrose in den Atemwegen.....	13
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del im CFTR-Protein.....	15
Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen der CF	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	<i>ATC-binding cassette</i>
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	<i>body mass index</i>
BSC	<i>best supportive care</i> (beste verfügbare Therapie)
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CDC	<i>centers for disease control and prevention</i>
CF	<i>cystic fibrosis</i>
CFLD	CF-assoziierte Lebererkrankung
CFQ-R	<i>cystic fibrosis questionnaire revised</i>
CFRD	CF-assoziiierter Diabetes
CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CHMP	<i>committee for medicinal products for human use</i>
CYP3A	<i>cytochrome P450, family 3, subfamily A</i>
DDD	<i>defined daily dose</i>
DE	Dosierungseinheit
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELX	Elexacaftor
EPAR	<i>european public assessment report</i>
EU	Europäische Union
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FEV ₁	<i>forced expiratory volume in 1 second</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IU	<i>international unit</i>

IVA	Ivacaftor
MF	<i>minimal function</i> (Minimalfunktion)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
O	Oral
PASS	<i>post authorization safety study</i>
RMP	<i>risk management plan</i>
SF	<i>short form</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
TEZ	Tezacaftor
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die EU-Zulassung für Ivacaftor (zuzüglich zur Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erfolgte am 21.08.2020, womit die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Ivacaftor (Kalydeco®) (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)) festgestellt wurde.

Ivacaftor (150 mg Filmtablette) ist in Kombination mit der Festkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zugelassen für alle Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (1). Entsprechend dieser Indikation hat der G-BA das betroffene Patientenkollektiv in zwei Anwendungsgebiete eingeteilt.

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU werden erfüllt. Hierdurch sind Ivacaftor und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor als Medikamente zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (2, 3). Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Da Ivacaftor für die Kalendermonate Januar 2018 bis Dezember 2018 den Schwellenwert von 50 Mio. € Umsatz auf Basis der Apothekenverkaufspreise einschließlich Umsatzsteuer überschritten hat (4), entfallen für Ivacaftor die genannten Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor somit den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V (4). Mehrere Nutzenbewertungen zu den zu den maßgeblichen Zeitpunkten bestehenden Indikationen für Ivacaftor wurden bereits durch G-BA Beschlüsse per 20.02.2020 und 04.06.2020 abgeschlossen.

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine Indikationserweiterung für Ivacaftor - in der freien Kombination mit dem Fixkombinationsarzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. Ein separates Nutzenbewertungsverfahren für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in diesem Anwendungsgebiet A beginnt zeitgleich mit diesem Verfahren.

Im Anwendungsgebiet A besteht die Zielpopulation aus den CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die auf einem Allel die *F508del*-Mutation tragen (also heterozygot bezüglich der *F508del*-Mutation sind) und auf dem zweiten Allel des *CFTR*-Gens eine Minimalfunktions-Mutation (*minimal function mutation*, MF-Mutation) aufweisen (1).

Zur Darstellung der Evidenz von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei den Patienten des Anwendungsgebietes A wird in Modul 4 A dieses Nutzendossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) *Best Supportive Care* (BSC) herangezogen. Dies ist gleichzeitig auch die Vergleichstherapie in der randomisierten, direkt vergleichenden Zulassungsstudie im Anwendungsgebiet A. Somit stimmen die Evidenzbasis auf Basis der Zulassung und die vom G-BA bestimmte zVT überein.

Die bestverfügbare individualisierte symptomatische Therapie (*best supportive care*, BSC) ist auch die Basistherapie bei dem zu bewertenden Kombinations-Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und wird daher 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 Beratungsgespräch mit dem G-BA hat zum 27.02.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-257) (5). Darin wurde unter anderem die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet A „Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die die auf einem Allel die F508del-Mutation tragen und auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine Minimalfunktions-Mutation (*minimal function mutation*, MF-Mutation) aufweisen“ hat der G-BA *Best Supportive Care* (BSC) als zVT bestimmt. BSC wird für das AWG A als zVT herangezogen. Vertex Pharmaceuticals folgt damit der vom G-BA bestimmten zVT.

Wie bereits in Abschnitt 3.1.1 ausgeführt, wird in der Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4 A die vom G-BA bestimmte zVT herangezogen.

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.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wurden den CHMP-Assessment Reports (Anlage 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) entnommen (1, 6). Die Angaben zum Status der zu bewertenden Arzneimittel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden wurden der EMA-Homepage entnommen (2, 3).

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA entnommen (5).

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. EPAR Kalydeco® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008.
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Ivacaftor, N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide, tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®). 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (2019-B-257). 2020.
6. European Medicines Agency. EPAR Kaftrio® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die zystische Fibrose (engl. *cystic fibrosis*, CF; auch Mukoviszidose) 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.

Pathophysiologie der CF

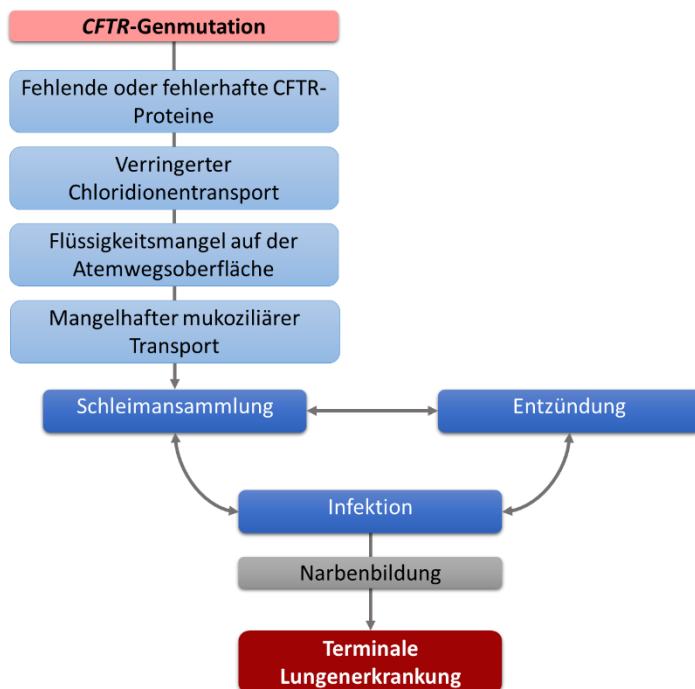
Die CF wird durch Defekte im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) Protein verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen. Das CFTR-Gen codiert ein Protein aus 1.480 Aminosäuren und stellt einen durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) regulierten Chlorid-Kanal aus der Klasse der ABC-Transporter dar (2). 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 (3, 4). Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (5, 6). 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 (6, 7).

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 (8).

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: (8)

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2.088 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (9, 10), von denen aktuell 352 in der CFTR2-Datenbank als krankheitsverursachend klassifiziert (11) und die auf Basis ihrer Wirkung auf das CFTR-Protein in 6 verschiedenen Mutationsklassen zusammengefasst werden (10, 12). 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 (13). In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

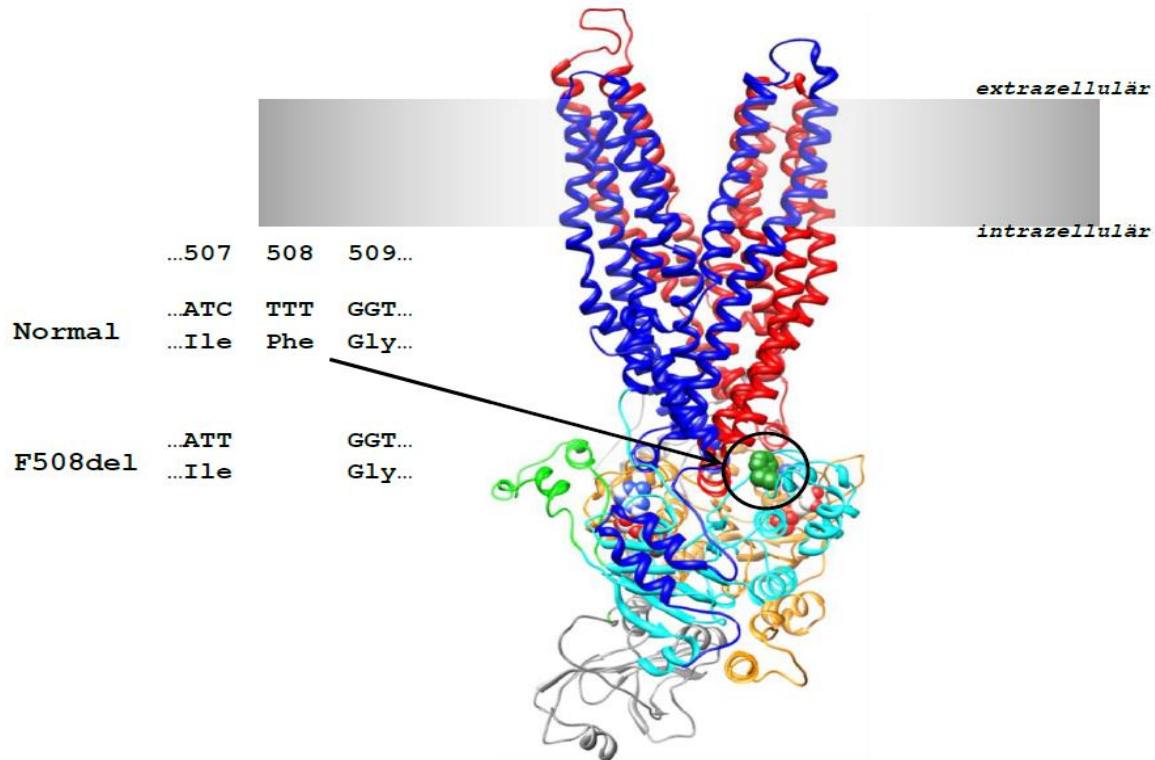
Art des Mangels	Mutations-Klasse (Mutations-beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	I (R553X, G542X, 1717-1G → A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, ein Chloridtransport findet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

Quellen: (10, 13)

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 fehlerhafte Protein wird bei der Faltung im Endoplasmatischen Retikulum nicht weiter verarbeitet, sondern an Ubiquitin gebunden und

anschließend durch Proteasen abgebaut. Entsprechend wird die F508del-Mutation in die Klasse II der CFTR-Mutationen eingeordnet.

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



Quelle: modifiziert nach (14)

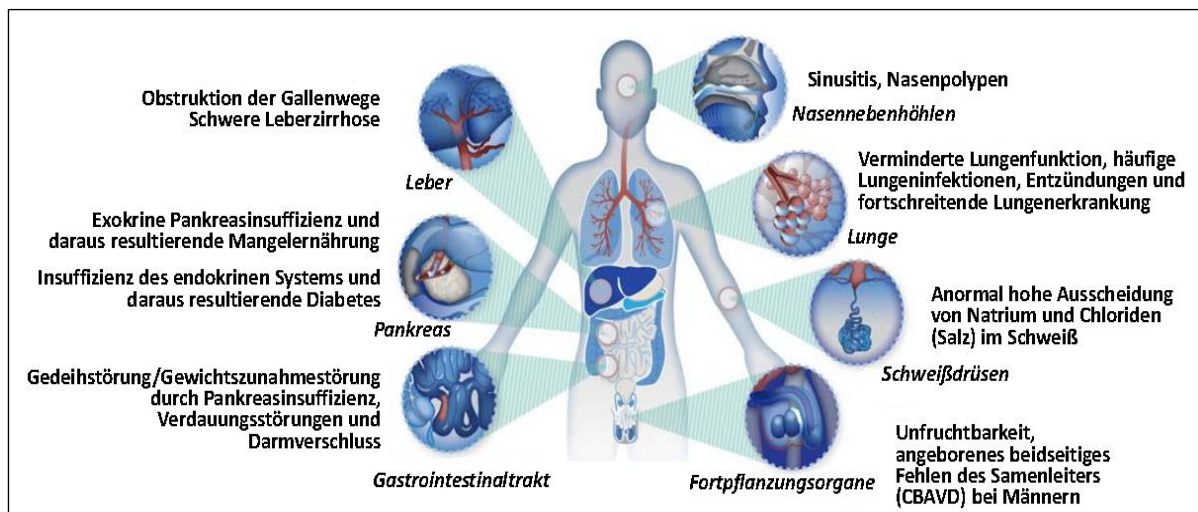
Wenn das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch erreicht, ist es nur eingeschränkt funktionsfähig. Das mutationsbedingt fehlerhafte Protein ist instabil und weist gleichzeitig einen Gating-Defekt auf. Dies führt zu einer verringerten Öffnungswahrscheinlichkeit der in deutlich verringerter Anzahl vorhandenen Chloridkanäle (10). 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 (6).

Klinisches Bild der zystischen Fibrose

CFTR wird in einer Vielzahl von Organen exprimiert, sodass bei einem genetischen Defekt all diese 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 (3)

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 (6).

Das Krankheitsbild von CF wird schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge und eine Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) dominiert (15, 16). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der 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) (17-19)). Trotz dieser strukturellen Veränderungen ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig (15). 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 15-jährigen Patienten liegt die Besiedelungsrate bereits bei über 20 % und steigt dann mit dem Alter bis auf ca. 70 % an. Nach der Erstbesiedelung mit Bakterien kommt es allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Bei 9,8% der Kinder und Jugendlichen und 53,1% der Erwachsenen liegt eine chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* vor (20). Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsinfektionen führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute

Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet (6). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (21, 22). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (23). Sie sind daher mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (24) und einer frühen Mortalität assoziiert (25, 26).

Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen wesentlich die Lebensqualität und -erwartung von CF-Patienten (27). Ungefähr 90 % aller CF-Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf. Pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache (28).

Neben der fortschreitenden Erkrankung der Atemwege kommt es zu **extrapulmonalen Manifestationen**, die aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chlorid- bzw. Bicarbonationen durch das CFTR-Protein resultieren. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas (Pankreasinsuffizienz) sowie unphysiologische pH-Werte im Gastrointestinaltrakt (29, 30), CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD) (31) 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 (31, 32). 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 % (33); bei F508del homozygoten Patienten >90 % (34, 35)	Säuglingsalter, Kindheit
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20 % (36, 37) Distales Darmverschluss-Syndrom (DIOS): 15 % (38)	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97 % (32)	Säuglingsalter
Lebererkrankung	27-35 % (38, 39)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5 %, Osteopenie: 38 % (40)	Jugend/Erwachsenenalter
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50 % im Alter von 30 Jahren (41)	Jugend/Erwachsenenalter
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 (6)	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr

Im **Pankreas** bewirkt der zähflüssige Schleim eine Verstopfung der ausführenden Gänge, es kommt zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Dadurch können die für die Verdauung notwendigen Enzyme nicht oder in nur geringen Mengen bereitgestellt werden. Fehlen diese im Darm, werden Nahrungsbestandteile, wie zum Beispiel Fette, nicht mehr richtig aufgenommen. Die Folge sind Nährstoffmangel sowie Durchfall. Auf Dauer können sich Untergewicht und bei Kindern Wachstums- und Gedeihstörungen entwickeln. Durch die Veränderungen im Pankreas werden auch die endokrinen Drüsen geschädigt, so dass sich zusätzlich ein Diabetes mellitus entwickeln kann (6). Neuere Evidenz deutet darauf hin, dass CFTR auch in pankreatischen β -Zellen exprimiert wird und eine direktere Rolle in der Insulinausschüttung und der Entstehung von CFRD spielt (42).

Die pathophysiologische Veränderungen zeigen sich bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und setzen sich im Verlauf der Kindheit fort. Bereits intrauterin kann die pankreatogene Maldigestion zu einem Mekoniumileus führen, welcher bei etwa 15 % der Neugeborenen mit CF auftritt und häufig mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist (6, 37). Bei über 85 % der CF-Patienten in Deutschland liegt eine exokrine **Pankreasinsuffizienz** vor, ungefähr 34,5 % aller erwachsenen CF-Patienten leiden an einer mit der CF assoziierten Lebererkrankung (20). Die besonders schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind mit >90 % nahezu allesamt pankreasinsuffizient (34, 35).

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 (6). Schon Kinder mit CF im Alter von 2 Jahren sind von Veränderungen der Darmflora und Entzündungen des Darmes betroffen (43); bereits bei Neugeborenen kommt es häufig zum Mekoniumileus (37, 44).

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 (45). 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)) (32). Dadurch bedingt, tritt bei Männern mit Mutationen im CFTR-Gen häufiger eine Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) auf (46).

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 (47). Das betrifft ungefähr 5-6% aller CF-Patienten in Deutschland (20).

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 (48). 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 (49). Eine **Gedeihstörung** mit verringertem *Body Mass Index* (BMI) als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar (50). Der G-BA hat den BMI in früheren Nutzenbewertungen von Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor bereits als wichtigen patientenrelevanten Parameter eingestuft (51-53).

Klinisches Bild bei CF-Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem zweiten Allel

Die klinischen Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere, zeitlichem Verlauf und Mortalität zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp (35, 36). Das klinische Bild und der Krankheitsverlauf korrelieren vor allem mit dem Grad der Verringerung des Chloridtransports (54, 55). Hat ein CF-Patient verschiedene Mutationen der CFTR-Gene beider Chromosomen, ist also heterozygot, dann kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken (12).

Definiert sind die MF-Mutationen dadurch, dass aufgrund dieser Mutation kein CFTR-Protein gebildet wird (Klasse I, dies ist der Fall bei der überwiegenden Anzahl der MF-Mutationen) bzw. dass das produzierte Protein eine minimale CFTR-Funktion aufweist, die *in vitro* nicht auf Ivacaftor, Tezacaftor oder die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor anspricht. Die MF-Mutationen, die nicht in die Klasse I fallen, müssen zudem auf Populationsebene Kriterien für eine hohe Krankheitsschwere zeigen: Schweißchlorid-Konzentration > 86 mmol/l sowie Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz > 50 %. Für diese bezüglich F508del heterozygoten Patienten mit einer MF-Mutation auf dem zweiten Allel ist bisher keine kausale CFTR-Modulator-Therapie verfügbar. Der ungedeckte medizinische Bedarf ist hoch. Mit IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) steht erstmals für diese Patienten eine kausale Therapieoption zur Verfügung.

Entsprechend der MF-Mutationsdefinition (Klasse I-Mutationen oder andere Mutationen, die mit hoher Schweißchlorid-Konzentration bzw. hoher Prävalenz exokriner Pankreasinsuffizienz einhergehen) gehören die Patienten in diesem Anwendungsgebiet zu den Patienten mit generell schwerem Krankheitsverlauf. In zwei neueren Arbeiten wurde gezeigt, dass F508del/MF Patienten hinsichtlich des Abfalls der Lungenfunktion (FEV₁%) über die Krankheitsdauer sehr gut mit F508del homozygoten Patienten (hF508del; AWG B), die ebenfalls generell einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, vergleichbar sind (56). Ebenfalls wurde gezeigt, dass

Patienten mit Klasse I-Mutationen bezüglich der Prävalenz der Pankreasinsuffizienz und des Mekoneumileus jeweils die höchsten Scores aufweisen (57). Dementsprechend sind diese Patienten – in Folge ihrer minimalen CFTR-Funktion - mit einem schweren klinischen Phänotyp assoziiert (57). Eine Untersuchung der Krankheitslast dieser Patientenpopulation basierend auf den Daten des amerikanischen CF-Registers 2017 zeigte eindrucksvoll die Häufigkeit der Ko-Morbiditäten dieser Patienten: nahezu alle F508del/MF-Patienten ab 12 Jahren sind pankreasinsuffizient (> 97 %), über ein Viertel (26,5 %) hatte zwei oder mehr pulmonale Exazerbationen im Berichtsjahr und fast ein Viertel (23,9 %) litten unter Depressionen (58, 59).

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 (41). In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose (3). In Deutschland lag gemäß einer aktuellen Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers von 2018 bei allen CF-Patienten das mediane Alter im Todesfall bei 33 Jahren (20).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im hier relevanten Anwendungsgebiet A angezeigt zur Behandlung von CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine MF-Mutationen auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens aufweisen (60). Innerhalb des Anwendungsgebietes A bestehen keine weiteren Beschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen.

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, aber auch die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet A (d.h. Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation, die auf dem zweiten Allel eine der MF-Mutationen tragen) sind überdurchschnittlich schwer betroffen (35, 57, 61-63). Die CF-Patienten 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 (3, 64). Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten.

Derzeitige Therapieoptionen

Lange Zeit war das primäre Ziel der Therapie der zystischen Fibrose, die mit CF assoziierten Symptome im Sinne einer *Best Supportive Care* zu behandeln. 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 (65-67). Dies änderte sich erst mit dem Markteintritt der sog. CFTR-Modulatoren; Arzneimitteln, die an der Ursache der Erkrankung ansetzen.

Für die in diesem AWG A beschriebene Patientenpopulation stehen derzeit (d.h. vor der Zulassung von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)) ausschließlich symptomatische Therapien zur Verfügung. Ivacaftor zuzüglich der neuen Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist die erste kausale Therapieoption für die Zielpopulation im AWG A.

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gehört zur pharmazeutischen Klasse der CFTR-Modulatoren. Das Wirkprinzip beruht auf der direkten Veränderung und Modulation des mutationsbedingt geschädigten CFTR-Proteins: Elexacaftor und Tezacaftor sind unterschiedliche CFTR-Korrektoren, die intrazellulär die Faltung und den Transport fehlerhafter CFTR-Proteine verbessern und so die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran erhöhen; Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der die Funktionalität der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine verbessert. In Summe bewirkt Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), dass eine größere Menge funktionaler CFTR-Proteine zur Verfügung steht und der Chloridtransport verbessert wird.

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“ (67, 68). Zusätzlich sind in dieser Tabelle die seit 2012 bzw. 2015 und 2018 zugelassenen ursächlichen Therapien Ivacaftor (Kalydeco® (69)), Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® (70)), sowie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Symkevi® plus Kalydeco®) (71) aufgeführt. Die oben zitierten und hier relevanten Leitlinien sind beide letztmalig kurz nach Markteintritt der CFTR-Modulatoren aktualisiert worden, weshalb diese darin noch keine Erwähnung finden. In der S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*“ aus dem Jahr 2017 (72) wird das Vorliegen einer chronischen *Pseudomonas*-Infektion als Anlass für die Überprüfung des Einsatzes von CFTR-Modulatoren aufgeführt. In der S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“ ist der Einsatz des einzigen in dieser Altersgruppe zugelassenen CFTR-Modulators, Kalydeco®, empfohlen (73).

Eine vergleichsweise geringe Zahl der empfohlenen symptomatischen medikamentösen Therapieoptionen verfügt über eine spezifische Zulassung bei CF: Lediglich Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam.

Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
Mit Indikation bei zystischer Fibrose		
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert	Tobramycin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme	Pankreatin, Pankreaslipase	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
CFTR-Potentiator	Ivacaftor	Der CFTR-Potentiator verbessert die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine (Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht) und verbessern somit den Chloridtransport
Festkombination eines CFTR-Potentiators mit einem CFTR-Korrektor	Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor	Der CFTR-Modulator und der CFTR-Potentiator erhöhen sowohl die Anzahl bzw. verbessern die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine und erhöhen somit den Chloridtransport
	Festkombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)	Der CFTR-Modulator und der CFTR-Potentiator erhöhen sowohl die Anzahl bzw. verbessern die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine und erhöhen somit den Chloridtransport
Ohne Indikation bei zystischer Fibrose		
Bronchodilatoren (68, 74)	Salbutamolsulfat	β_2 -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert (75)	3-7 %-iges NaCl	Inhaliertes 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

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
Corticosteroide, inhaliert	Beclomethason, Fluticason	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)
Sekretolytika	Ambroxol, Bromhexin, Acetylcystein	Schleimlösung

Trotz der verfügbaren Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen für CF, welche die Symptome der CF-Patienten behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher (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 PF-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 ihrer CF aufgegeben zu haben. Im Ergebnis der Übersichtsarbeit ist die Arbeitsfähigkeit von CF-Patienten mit den Faktoren FEV₁-Wert, Bildungsniveau, Selbsteinschätzung hinsichtlich Lebensqualität und Anzahl an Hospitalisierungen assoziiert (86).

Zwar konnten diese symptomatischen Therapien die Lebenserwartung der CF-Patienten in den letzten Jahrzehnten erheblich steigern, dennoch liegt das mediane Sterbealter bei CF-Patienten bspw. in den USA, in Kanada und in UK aktuell bei 30,8 bis 33 Jahren (87-89). In Deutschland beträgt das mediane Sterbealter der CF-Patienten gemäß den aktuellen Angaben des Mukoviszidose Registers 33 Jahre (20). Heute geborene Kinder mit CF haben eine mediane Überlebenszeit von 47,3 bis 52,1 Jahren (87-89). In Deutschland beträgt die mediane Überlebenszeit heute geborener CF-Patienten aktuell 49,0 Jahre (20). Da diese Daten alle CF-Patienten einschließen, dürfte die Lebenserwartung konkret für die schwer betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet A 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.

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf

Mit der Kombination Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) steht für CF-Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung. Unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 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.

Mit Ivacaftor zuzüglich zu der neuen Tripel-Kombination steht erstmalig eine kausale Therapieoption zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf zu decken vermag (90).

Die Zulassungsstudie für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im direkten Vergleich zu *Best Supportive Care* (BSC) für dieses AWG A ist bereits abgeschlossen. Für die Patienten im Anwendungsgebiet A konnte eine deutliche und statistisch signifikant verbesserte Wirksamkeit und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität bei sehr guter Verträglichkeit von Ivacaftor zuzüglich der neuen Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu BSC – und damit zur zVT - gezeigt werden.

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 (20). Das deutsche Mukoviszidose-Register wurde bereits als valide Quelle in den Nutzenbewertungen zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (91), Lumacaftor/Ivacaftor (92) und Ivacaftor (52)

vom G-BA anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen. Der aktuelle Berichtsband (20) wurde daher für das vorliegende Dossier herangezogen.

Die Prävalenz-Angaben aus den Berichtsbänden des deutschen Mukoviszidose-Registers ab dem Berichtsjahr 2013 (erschienen 2016) unterscheiden sich deutlich von denen aus den früheren Berichtsbänden bis inklusive dem Berichtsjahr 2012 (erschienen 2013). 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 (20)) 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 (93). Diese Zahl wurde für das Berichtsjahr 2012 mit 5.111 angegeben (93) korrespondiert damit äußerst plausibel mit der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d.h. nach der Datenbereinigung (2013 = 5.101 CF-Patienten, (94)).

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 (95). 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, für Irland hingegen mit 1:1.353 (0,74 ‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird (96, 97). 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 (96, 97). 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 im Vergleich zur nicht an CF erkrankten Bevölkerung deutlich erniedrigten Lebenserwartung der CF-Patienten, ist die Prävalenz bei älteren Patienten deutlich abfallend.

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 2017 aus dem Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2018 („Berichtsjahr 2017“, (98)) und dem Berichtsjahr 2018 (20), 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 2012) 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 2020 und die folgenden vier Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden soll (die Änderungen für die nächsten fünf Jahre sollen angegeben werden, d.h. für 2020 bis 2024), wird von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret angenommen, 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 (gerundet), ermittelt aus dem 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 (erscheint Ende 2020) über insgesamt fünf 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 (99) 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 der Anteil der CF-Patienten im Anwendungsgebiet A bzw. der Zielpopulation hergeleitet.

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

Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2014¹	2015¹	2016¹	2017²	2018³
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.187	5.331	5.720	6.106	6.340
Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2019⁴	2020⁵	2021⁵	2022⁵	2023⁵
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.648	6.648	6.648	6.648	6.648
Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2024⁵				

Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.648
---	-------

¹Datenstand zum 03.11.2017; ²Datenstand zum 31.10.2018; ³Datenstand zum 24.09.2019; ⁴Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2014 bis 2018: Anstieg = 308 Patienten/Jahr (gerundet auf ganze Patientenzahl); ⁵Fortschreibung der extrapolierten Patientenzahl für 2019, als konstant angenommen (siehe Text)

Quellen: (20, 94, 98)

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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) - Anwendungsgebiet A: Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen	1.141	1.002

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.

Auf der Basis der generellen Anerkennung des Deutschen Mukoviszidose-Registers als valide Datenbasis für die Zahl der CF-Patienten in Deutschland durch den G-BA (siehe Ausführungen am Beginn dieses Abschnitts), hat Vertex zur Ermittlung der Patientenzahl eine Registeranfrage beim Deutschen Mukoviszidose-Register gestellt. Es sollten alle lebenden Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter mit einer CF-Diagnose identifiziert und direkt gezählt werden, die im letzten verfügbaren Datenstand (Berichtsjahr 2018) Verlaufsdaten aufwiesen. D.h. Patienten mit einer CFTR-assoziierten Erkrankung (Definition lt. AWMF-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose von 2013 (68)“) wurden explizit aus der Zählung ausgeschlossen, da sie nicht von der Zulassung für Ivacaftor (zuzüglich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) umfasst sind. Durch diese Methodik ist es möglich, die relevante Patientenzahl für Deutschland so exakt wie möglich direkt zu bestimmen.

Aus der weiteren Bedingung der Indikation, dass die Patienten des Anwendungsgebietes A auf einem Allel eine F508del-Mutation und auf dem anderen eine Minimalfunktions-Mutation tragen müssen, um für den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in Frage zu kommen, ergeben sich die weiteren Kriterien für die Zählung: vorliegende Genotypisierung des Patienten und Vorliegen der Mutationskombination F508del/MF.

Das Mukoviszidose-Register übermittelte einen Ergebnisbericht an Vertex (100), in dem die vollständig anonymisierten, aggregierten Patientenzahlen entsprechend der Anforderung enthalten sind. Es wurden insgesamt 4.600 lebende CF-Patienten ab 12 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2018 identifiziert, von denen 4.573 (99,4 %) genotypisiert sind.

Für das Anwendungsgebiet A ergibt sich die zunächst die Anzahl von 1.027 Patienten in Deutschland (100). Diese Anzahl bezieht sich auf alle im Studienprotokoll der Studie VX17-445-102 explizit genannten (aber nicht abschließenden) Liste von 220 MF-Mutationen (101). Jedoch umfasst die Zielpopulation des AWG A darüber hinaus Patienten mit weiteren MF-Mutationen als diesen genannten, da zahlreiche weitere Mutationen existieren und identifiziert und charakterisiert werden, die die Definition der MF-Mutationen erfüllen (Mutation der Klasse I (d.h. es wird kein CFTR-Protein gebildet) oder eine Mutation, bei der zwar ein CFTR-Protein gebildet wird, dieses spricht aber *in vitro* nicht auf Ivacaftor oder Tezacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor an). Dies ist bereits im Studienprotokoll reflektiert, in dem beschrieben wird, dass auch Patienten mit weiteren MF-Mutationen die Einschlusskriterien der Studie erfüllen (101). Im *CHMP Assessment Report* wird die übereinstimmende Auffassung der EMA ausführlich diskutiert (102). Bei diesen über die Benennung in Studie VX17-445-102 hinausgehenden MF-Mutationen handelt es sich um eine sehr große Anzahl seltener Mutationen, die sich fließend mit dem Stand der Forschung weiterentwickelt und die daher nicht explizit in die Registeranfrage einbezogen werden konnte; d.h. daher nicht im Ergebnisbericht ausgewiesen sind (100).

Um nun abzuschätzen, wie viele Patienten zusätzlich zu den bereits für Deutschland konkret ermittelbaren 1.027 Patienten zur Zielpopulation im AWG A zu zählen sind, hat Vertex Angaben aus vier großen internationalen CF-Registern herangezogen (Vertex Ltd., Data on File). Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 3-6 zusammengestellt.

Tabelle 3-6: Anteil der Patienten des AWG A bei Zählung nach der detaillierten Aufzählung lt. Studienprotokoll VX17-445-102 sowie Gesamtzahl der Patienten mit F/MF-Mutationen laut europäischer Zulassung – Angaben aus vier internationalen CF-Registern

Register	USA		UK		Irland		Italien	
	N	%	N	%	N	%	N	%
F/MF Protokoll	4.277	93,2	1.087	97,5	121	97,6	917	91,5
F/MF komplett (d.h. lt. Zulassung)	4.588	100	1.115	100	124	100	1.002	100

Quelle: (Vertex Ltd., Data on File)

Es ergibt sich daraus, dass es trotz der großen Anzahl weiterer möglicher MF-Mutationen, nur relativ wenige zusätzliche CF-Patienten mit F/MF, d.h. über die in der Studie VX17-445-102 bereits bekannten und benannten MF-Mutationen hinaus, in den Registern gibt. Für die Herleitung der Patientenzahl für Deutschland wird deshalb eine Erweiterung der aus dem Registerbericht ausgewiesenen Patientenzahl von F/MF-Patienten vorgenommen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Patienten lt. Definition im Studienprotokoll VF17-445-102 ca. 90% aller F/MF-Patienten umfassen (siehe Tabelle 3-6). Der hier gewählte Wert von 90 % bildet die Untergrenze der dargestellten, sich aus den internationalen Registerdaten ergebenden Verhältnisse der Anteile der Patienten mit F/MF (zwischen 91,5 % und 97,6 % - siehe Tabelle 3-6). Wegen des bekannten Nord-Süd-Gefälles der CF-Prävalenz und bereits früher gezeigter Unterschiede bezüglich einzelner Mutationshäufigkeiten zwischen den hier dargestellten Ländern und Deutschland, stützt sich der Wert von 90 % primär auf die Verhältnisse im US-Register und dem italienischen Register. Es ist davon auszugehen, dass speziell die Verhältnisse in Irland und UK von den in Deutschland anzutreffenden stärker abweichen. Trotzdem ist die Annahme des Wertes von 90 % als konservativ einzustufen, d.h. die tatsächliche Größe der Zielpopulation wird dadurch ggfs. überschätzt. Jedoch wird von einer nur geringfügigen Überschätzung ausgegangen, da, wie bereits ausgeführt, die deutlich höheren Werte für UK und Irland nicht direkt auf Deutschland anwendbar eingeschätzt werden.

Daraus ergibt sich, dass die aus dem deutschen Mukoviszidose-Register ermittelte Patientenzahl um ca. 11 % erhöht werden muss ($1/0,9 = 1,11$), um diese Erweiterung für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im AWG A für Deutschland einzubeziehen. Insgesamt ergeben sich damit für Deutschland $1.027 / 0,9 = 1.141$ Patienten in der Zielpopulation für AWG A (aufgerundet auf ganze Patientenzahl).

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuellen verfügbaren Angabe 83.149.300 Einwohner (Stand 30.09.2019, (103)). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl, der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 73.053.000 Versicherte (Stand März 2020, (104)).

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 heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen, angewandt werden. Daraus wird der Anteil der Patienten im Indikationsgebiet berechnet, der für den Bereich der GKV zu erwarten ist. Es ergeben sich damit (gerundet) maximal 1.002 im Bereich der GKV zu erwartende Patienten im Indikationsgebiet. Der geschilderte Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-7 dargestellt und kann mit Hilfe einer Excel-Datei nachvollzogen werden (105).

Tabelle 3-7: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: CF-Patienten ≥ 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl der CF-Patienten ≥ 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen – lt. Nennung im Studienprotokoll VX17-445-102 (101)	1.027
2	Anzahl der CF-Patienten ≥ 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen – inkl. erweiterter Zählung entsprechend CHMP Assessment Report Kaftrio (102): $1.027 / 0,9 = 1.141^{\#}$	1.141[#]
2	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (104) an der Gesamtbevölkerung (103): $73.053.000 / 83.149.300 = 0,8786$	87,86 %
3	Anzahl GKV-versicherter Patienten ≥ 12 Jahre, die die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen (87,86 % GKV-Versicherte ≥ 12 Jahre: $1.141 * 0.8786$) ^{&}	1.002[#]

[#] aufgerundet

& Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen ≥ 12 Jahre an der Gesamtbevölkerung (103) identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten ≥ 12 Jahre an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (104).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) - Anwendungsgebiet A: Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen	CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen	1.002

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

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patienten der Zielpopulation für Anwendungsgebiet A, also CF-Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation tragen, von einer Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) profitieren können. Daher wird von 1.002 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 zVT BSC, sowie Informationen zu Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ermittelt.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk, D, Schubert-Zsilavec, M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8(6):691-708.
2. Riordan, JR, Rommens, JM, Kerem, B, Alon, N, Rozmahel, R, Grzelczak, Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245(4922):1066-73.
3. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
4. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem.* 2008(3):91-120.
5. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
6. Ratjen, F, Tullis, E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; p. 593-604. 2008.
7. Sheppard, DN, Rich, DP, Ostedgaard, LS, Gregory, RJ, Smith, AE, Welsh, MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature.* 1993;362(6416):160-4.
8. Ratjen, FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care.* 2009;54(5):595-605.
9. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2020. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> [Zugriff am: 25.05.2020].
10. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, Li, H, Sheppard, DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
11. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). 2020. List of current CFTR2 variants; Abrufbar unter: <https://cftr2.org>. [Zugriff am: 25.05.2020].
12. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-33.
13. Boyle, MP, De Boeck, K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158-63.
14. Kim, SJ, Skach, WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Front Pharmacol.* 2012;3:201.
15. Grasemann, H, Ratjen, F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):148-57.
16. Stick, SM, Brennan, S, Murray, C, Douglas, T, von Ungern-Sternberg, BS, Garratt, LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-8 e1.
17. Sly P. D. et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *American Thoracic Society.* 2009;180(2):146 - 52.
18. Sly P. D. et al. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine.* 2013;368(21):1963 - 70.
19. VanDevanter D. R. Kahle J. S. O'Sullivan A. K. Skirica S. Hodgkins P. S. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15(2):147 - 57.
20. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, *Berichtsband 2018.* 2019.
21. VanDevanter D. R. Morris N. J. Konstan M. W. IV-treated pulmonary exacerbations in the prio year: An important independent risk factor for future pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15(3):372 - 9.

22. VanDevanter D. R. Pasta D. J. Konstan M. W. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14(6):763 - 9.
23. Stenbit, AE, Flume, PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):442-7.
24. Waters, V, Stanojevic, S, Atenafu, EG, Lu, A, Yau, Y, Tullis, E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-6.
25. Ellaffi, M, Vinsonneau, C, Coste, J, Hubert, D, Burgel, PR, Dhainaut, JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):158-64.
26. Newton, TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
27. Koch, C, Hoiby, N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9.
28. Davies, JC, Cunningham, S, Alton, EW, Innes, JA. Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. *Thorax*. 2008;63(2):96-7.
29. Quinton, PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
30. Rowe, SM, Miller, S, Sorscher, EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
31. Staufer, K, Halilbasic, E, Trauner, M, Kazemi-Shirazi, L. Cystic fibrosis related liver disease - another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):13529-49.
32. Chen, H, Ruan, YC, Xu, WM, Chen, J, Chan, HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):703-13.
33. Nousia-Arvanitakis, S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29(2):138-42.
34. Comer, DM, Ennis, M, McDowell, C, Beattie, D, Rendall, J, Hall, V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Qjm*. 2009;102(11):793-8.
35. McKone, EF, Emerson, SS, Edwards, KL, Aitken, ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361(9370):1671-6.
36. Strausbaugh, SD, Davis, PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):279-88.
37. van der Doef, HP, Kokke, FT, van der Ent, CK, Houwen, RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(3):265-70.
38. Colombo, C, Battezzati, PM, Crosignani, A, Morabito, A, Costantini, D, Padoan, R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36(6):1374-82.
39. Lindblad, A, Glaumann, H, Strandvik, B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8.
40. Paccou, J, Zeboulon, N, Combescure, C, Gossec, L, Cortet, B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(1):1-7.
41. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, Cahill, BC, Hibbs, JR, Marshall, BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.
42. Koivula F, McClenaghan N. H. Harper A. G. S. Kelly C. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia*. 2016;59(7):1350 - 5.

43. Bruzzese, E, Callegari, ML, Raia, V, Viscovo, S, Scotto, R, Ferrari, S, et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus* GG: a randomised clinical trial. *PLoS One*. 2014;9(2):e87796.
44. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1997;41(2):161-5.
45. Hodges, CA, Palmert, MR, Drumm, ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*. 2008;149(6):2790-7.
46. Stuppia, L, Antonucci, I, Binni, F, Brandi, A, Grifone, N, Colosimo, A, et al. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(8):959-64.
47. Colombo, C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(6):529-36.
48. Pencharz, PB, Durie, PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19(6):387-94.
49. Peterson, ML, Jacobs, DR, Jr., Milla, CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):588-92.
50. Sharma, R, Florea, VG, Bolger, AP, Doehner, W, Florea, ND, Coats, AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ivacaftor. 2012.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet. 2015.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
54. Accurso, FJ, Van Goor, F, Zha, J, Stone, AJ, Dong, Q, Ordonez, CL, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *J Cyst Fibros*. 2014;13(2):139-47.
55. Moran, O, Zegarra-Moran, O. On the measurement of the functional properties of the CFTR. *J Cyst Fibros*. 2008;7(6):483-94.
56. Leung, GJ, Cho, TJ, Kovesi, T, Hamid, JS, Radhakrishnan, D. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros*. 2019.
57. Dupuis, A, Keenan, K, Ooi, CY, Dorfman, R, Sontag, MK, Naehrlich, L, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med*. 2016;18(4):333-40.
58. Sawicki, GS, Van Brunt, K, Booth, J, Bailey, E, Millar, S, Konstan, MW, et al. Abstract: Burden of Illness in patientes with cystic fibrosis heterozygous for the F508DEL mutation and a minimal function mutation \geq 12 years. North American Cystic Fibrosis Conference Nashville, TN, USA2019.
59. Sawicki, GS, Van Brunt, K, Booth, J, Bailey, E, Millar, S, Konstan, MW, et al. Burden of Illness in People \geq 12 Years of Age With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for the F508del

Mutation and a Minimal Function Mutation. North American Cystic Fibrosis Conference Nashville, TN, USA2019.

60. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
61. Johansen, HK, Nir, M, Hoiby, N, Koch, C, Schwartz, M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet*. 1991;337(8742):631-4.
62. Kerem, E, Kerem, B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(6):387-95.
63. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, Canny, GJ, Levison, H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
64. Davies, JC, Alton, EW, Bush, A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335(7632):1255-9.
65. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
66. Cystic Fibrosis Trust. 2011. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition.; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/448939/cd-standards-of-care-dec-2011.pdf> [Zugriff am: 14.09.2015].
67. Smyth, AR, Bell, SC, Bojcin, S, Bryon, M, Duff, A, Flume, P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
68. Müller, FM, Bend, J, Rietschel, E. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
69. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 2019. Fachinformation zu Kalydeco®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527> [Zugriff am: 25.05.2020].
70. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 2019. Fachinformation zu Orkambi®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020879> [Zugriff am: 01.10.2018].
71. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 2019. Fachinformation zu Symkevi®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022232> [Zugriff am: 25.05.2020].
72. Schwarz, C, Düeseberg, U, Bend, J, et. al. 2017. S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*., AWMF online; [Zugriff am: 27.05.2020].
73. Hammermann, J, Claßen, M, Schmidt, S, et. al. 2020. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie., AWMF online; [Zugriff am: 27.05.2020].
74. Schwarz, C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31(4):80-8.
75. Donaldson, SH, Bennett, WD, Zeman, KL, Knowles, MR, Tarran, R, Boucher, RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):241-50.
76. Konstan, MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):567-73.
77. Saiman, L, Anstead, M, Mayer-Hamblett, N, Lands, LC, Kloster, M, Hocevar-Trnka, J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;303(17):1707-15.

78. Konstan, MW, VanDevanter, DR, Rasouliyan, L, Pasta, DJ, Yegin, A, Morgan, WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(12):1167-72.
79. Sawicki, GS, Sellers, DE, Robinson, WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2009;8(2):91-6.
80. Britto, MT, Kotagal, UR, Hornung, RW, Atherton, HD, Tsevat, J, Wilmott, RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2002;121(1):64-72.
81. Yi, MS, Tsevat, J, Wilmott, RW, Kotagal, UR, Britto, MT. The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference? *J Pediatr.* 2004;144(6):711-8.
82. Quittner, AL, Buu, A, Messer, MA, Modi, AC, Watrous, M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2347-54.
83. Sawicki, GS, Rasouliyan, L, McMullen, AH, Wagener, JS, McColley, SA, Pasta, DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(1):36-44.
84. Quittner, AL, Barker, DH, Snell, C, Grimley, ME, Marciel, K, Cruz, I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):582-8.
85. Driscoll, KA, Montag-Leifling, K, Acton, JD, Modi, AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(8):784-92.
86. Zupanic, MV, Skerjanc, A. Cystic Fibrosis and Career Counselling. *Cent Eur J Public Health.* 2019;27(4):279-84.
87. Cystic Fibrosis Canada. 2019. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2018 Annual Data Report; Abrufbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/RegistryReport2018/2018RegistryAnnualDataReport.pdf> [Zugriff am: 14.04.2020].
88. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2019. 2018 Annual Data Report; Abrufbar unter: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> [Zugriff am: 14.04.2020].
89. UK Cystic Fibrosis Registry. 2019. Annual Data Report 2018; Abrufbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry/reporting-and-resources> [Zugriff am: 14.04.2020].
90. Davies, JC, Moskowitz, SM, Brown, C, Horsley, A, Mall, MA, McKone, EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1599-611.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor. 2019.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1266/Nutzenbewertung_Lumacaftor_Ivacaftor-G-BA.pdf [Zugriff am: 26.04.2018].
93. Sens, B, Stern, M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.

94. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
95. European Medicines Agency. CHMP assessment report on an extension of marketing authorisation including an extension of indication Lumacaftor/Ivacaftor (EPAR). 2015.
96. Colombo, C, Littlewood, J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. J Cyst Fibros. 2011;10 Suppl 2:S7-15.
97. Farrell, PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008;7(5):450-3.
98. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss. Neufassung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016.
100. Mukoviszidose e.V. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex Report - STAT-UP. 2020.
101. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol, Vertex Study Number VX17-445-102, Version 3.0. 2018.
102. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report Kaftrio, Rev. 1. 2020.
103. Destatis. 2020. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.09.2019; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff am: 14.04.2020].
104. BMG. 2020. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF15Bund_März 2020; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf [Zugriff am: 27.05.2020].
105. Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH. Berechnung Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Excel-Datei). 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 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 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (+Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Oral: 1-mal täglich, zwei Filmtabletten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1-mal täglich eine Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

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

Behandlungsmodus von Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor):

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

Die empfohlene Dosis für Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter beträgt täglich zwei Tabletten à 100 mg Elexacaftor/50 mg Tezacaftor/75 mg Ivacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor à 150 mg abends (Tagesgesamtdosis: 300 mg Ivacaftor /100 mg Tezacaftor / 200 mg Elexacaftor). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (1, 2). Da es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel um ein Arzneimittel-Regime handelt, werden für die korrekte Darstellung des Verbrauchs und die Kosten von Ivacaftor in Abschnitt 3.3 in den folgenden Tabellen sowie in Anwendungsgebiet B stets „Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)“ als zu bewertendes Arzneimittel ausgewiesen.

Der Behandlungsmodus sowie Verbrauch kann von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) kann patientenindividuell unterschiedlich ausfallen, sofern die Therapie in Kombination mit moderaten (beispielsweise Fluconazol oder Erythromycin) bzw. starken CYP3A Inhibitoren (beispielsweise Ketoconazol oder Itraconazol) erfolgt (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Dosierungs-Schema für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in Kombination mit CYP3A-Inhibitoren

Moderate CYP3A Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4 ^{&}
Morgendosis	2 x IVA/TEZ/ELX [#]	1 x Iva	2 x IVA/TEZ/ELX	1 x Iva
Abenddos	-			
[#] : Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor				
^{&} : Fortsetzung der Therapie im dargestellten, abwechselnden Schema				
Starke CYP3A Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Morgendosis	2 x IVA/TEZ/ELX	-	-	2 x IVA/TEZ/ELX [^]
Abenddos	-			
[^] : Fortsetzung der Therapie mit 2 x IVA/TEZ/ELX pro Woche, ca. 3 – 4 Tage Abstand zwischen den Einnahmen				

Quelle: (1, 2)

Zur Darstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie des Vergleichs zur zVT wird in den Anwendungsgebieten A und B von einer Therapie mit Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ohne Kombination mit CYP3A Inhibitoren ausgegangen.

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*):

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) d.h. Kalydeco[®] plus Kaftrio[®], wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelner Behandlungsmodus zu beschreiben. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der CF, sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der

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

In Tabelle 3-11 sind die in diesem Zusammenhang ausgewählten, repräsentativen Beispiele für die verschiedenen Medikamente aufgeführt, die bei CF Patienten zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden.

Tabelle 3-11: Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten (BSC)

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

Tabelle 3-12 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.

Tabelle 3-12: Behandlungsmodi der repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente

Bezeichnung des im Rahmen der <i>Best Supportive Care</i> verwendeten Präparats	Wirkstoff	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus
CAYSTON	Aztreonam	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot	Oral (Vernebler), täglich 3-mal über 28 Tage, zwischen den Zyklen 28 Tage Pause
COLISTIN CF	Colistin		Oral (Vernebler), kontinuierlich, täglich 2 – 3 mal

PULMOZYME	Dornase alfa	bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 1-mal
MUCCOCLEAR	Natriumchlorid hyperten		Oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2 – 4 mal
PANKREATIN	Pankreatin		Oral, kontinuierlich, 1 – 2 Kapseln pro Mahlzeit
GERNEBCIN	Tobramycin		Oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2-mal

Die Angaben und Informationen zu den Medikamenten, die zur Behandlung der CF herangezogen werden, wurden den entsprechenden Fachinformationen bzw. Gebrauchsanweisungen entnommen (3-8).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor (+Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Oral: 1-mal täglich, zwei Filmtabletten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1-mal täglich eine Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Patientenindividuell	Patientenindividuell
<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>			

Tabelle 3-14 zeigt die verschiedenen angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF im Alter ab 12 Jahren eingesetzt werden, zusammen mit der empfohlenen Behandlungsdauer. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus der jeweiligen Fachinformation stark abweichen.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr bei repräsentativen Medikamenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Aztreonam	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Oral (Vernebler), täglich 3-mal über 28 Tage, zwischen den Zyklen 28 Tage Pause	182,5
Colistin		Oral (Vernebler), kontinuierlich, täglich 2 – 3 mal	365
Dornase alfa		Oral (Inhalator), kontinuierlich, täglich 2-mal	365
Natriumchlorid hyperton		Oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2 – 4 mal	365
Pankreatin		Oral, kontinuierlich, 1 – 2 Kapseln pro Mahlzeit	365
Tobramycin		Oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2-mal	365

Die Informationen zu den Behandlungsmodi der für die zweckmäßige Vergleichstherapie beispielhaften Therapien wurden den entsprechenden Fachinformationen und Gebrauchsanweisungen entnommen. Bis auf Aztreonam und Tobramycin handelt es sich dabei um Medikamente zur kontinuierlichen Einnahme. Die Fachinformation zu Aztreonam als auch zu Tobramycin gibt einen 28-tägigen Behandlungszyklus vor, wobei zwischen den Behandlungszyklen eine 28-tägige Pause vorgegeben ist. Demzufolge ergeben sich über das Jahr hinweg sieben Behandlungszyklen mit insgesamt 182,5 Behandlungstagen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wird die jeweilige BSC herangezogen, die sich in ihrer Gesamtheit nicht als ein spezifisches jährliches Behandlungsintervall beschreiben lässt, sondern individuell unterschiedlich nach den jeweiligen Bedürfnissen angepasst verordnet wird.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie

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

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (+Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	365	Ivacaftor: 75 mg/ Tezacaftor: 50 mg/ Elexacaftor: 100 mg [1-mal täglich 2 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor/ morgens und 1 Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends = 0,3 g/0,1 g/ 0,2 g DDD (DDD für Tezacaftor = 1 DE ¹ Oral; DDD für Elexacaftor liegt nicht vor)]	Ivacaftor: 0,3 g * 365 = 109,5 g pro Jahr Tezacaftor: 0,05 g * 2 * 365 = 36,5g pro Jahr Elexacaftor: 0,1g * 2 * 365 Tage = 73g pro Jahr

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patientenindividuell
¹ : Dosierungseinheit				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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. Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung der DDD des WiDO (Wissenschaftliches Institut der AOK) (9).

Tabelle 3-16 stellt den Verbrauch pro Gabe, sowie Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient dezidiert für die repräsentativen Therapieoptionen dar.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei den repräsentativen, bei CF verwendeten Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Aztreonam	Behandlung der zystischen Fibrose	182,5	3 x 75 mg	182,5 * 225 mg DDD = 41,06 pro Jahr

Colistin	bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot	365	2 – 3 x 1-2 Millionen I.E. (2 – 6 Mio. I.E.)	365 * 4 Mio. I.E. = 1,460 Mrd. I.E. pro Jahr
Dornase alfa	bezüglich der F508del-Mutation	365	1 x 2,5 mg	365 * 2,5mg DDD = 0,9125g pro Jahr
Natriumchlorid hyperton	im CFTR-Gen sind und auf dem	365	2 – 4 x 4 ml	365 * 12 ml = 4,38l pro Jahr
Tobramycin	zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	365	2 x 80 mg	365 * 160 mg = 58,4 g pro Jahr
Pankreatin		365	3 x 195,2 mg – 390,4 mg	365 * (3 x 292,8 mg) = 320,61g pro Jahr

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung der DDD des WiDO (Wissenschaftliches Institut der AOK). Für Natriumchlorid hyperton und Pankreatin ist keine amtliche DDD gelistet (9). Der ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch soll beispielhaft für Natriumchlorid hyperton und Pankreatin dargestellt werden.

Natriumchlorid hyperton: Anzahl der Anwendungen pro Jahr 365 * empfohlene Dosierung aus der Fachinformation 2 – 4 x 4 ml (durchschnittlich 12 ml am Tag) = 4,38 l.

Pankreatin: Anzahl der Anwendungen pro Jahr 365 * empfohlene Dosierung aus der Fachinformation 3 x 195,2 mg bis 390,4 mg – in Abhängigkeit des Fettgehalts der Mahlzeit. Es wird von 3 Mahlzeiten pro Tag ausgegangen mit jeweils durchschnittlichen 292,8 mg Pankreatin. Insgesamt ergibt sich dadurch ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 320,61 g.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ivacaftor (+Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)	<u>Ivacaftor:</u> 8.221,15 (28 Filmtabletten à 150 mg Ivacaftor) <u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 12.867,29 € (56 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor)	<u>Ivacaftor:</u> 7.750,45 (1,77 ¹ ; 468,93 ²) <u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 12.131,25 € (1,77 ¹ ; 734,27 € ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	Patientenindividuell	Patientenindividuell
¹ Pflichtrabatt der Apotheke		
² Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1		

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

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. Dezember 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 hier und im Folgenden verzichtet, da dieser zum Zeitpunkt des G-BA Beschlusses nach bisherigem Kenntnisstand nicht mehr relevant sein wird.

Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor):

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor (Kalydeco®) beträgt 8.221,15 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellerst

(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 €.

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) beträgt 12.867,29 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellerst (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 734,27 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kaftrio® in Höhe von 12.131,25 €.

Best Supportive Care:

Tabelle 3-18 zeigt eine repräsentative Auswahl der Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit den entsprechenden Kosten. Diese wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berechnet als die Apothekenabgabepreise abzüglich der Pflichtrabatte der Apotheken sowie der pharmazeutischen Unternehmer. Es wurde die jeweils wirtschaftlichste Packung herangezogen.

Tabelle 3-18: Kosten der repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Aztreonam (CAYSTON, Gilead Scien.)	3.673,2 (84 Fl. Pulv. à 75mg)	3.464,93 (1,77 ¹ ; 206,5 ²)
Tobramycin (GERNEBCIN, Infectopharm)	785,98 € (60 Ampullen à 80mg)	705,51 € (1,77 ¹ ; 42,91 ² ; 35,79 ³)
Colistin (COLISTIN CF, Teva)	894,08 € (56 Fl. Pulv. à 80mg [1.000.000 IE])	850,40 € (1,77 ¹ ; 41,91 ²)
Dornase alfa (Pulmozyme®, Roche)	1.145,29 (30 Ampullen 2,5 ml à 2,5mg [2.500 E.])	1.080,72 (1,77 ¹ ; 62,80 ²)
Hypertone Natriumchlorid-Lösung (MucoClear® 6%, Pari) [§]	50,18 (60 Ampullen 4 ml à 240mg)	50,18
Pankreatin (PANKREATIN STADA) [§]	69,89 (200 msr. Tabletten. à 160mg – 222,22mg = 20.000 Ph. Eur.-E.)	66,01 (2,16 ²)
¹ Pflichtrabatt der Apotheke ² Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 ³ Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Absatz 3a		

Stand Lauer-Taxe: 01.05.2020, Packungspreise aktualisiert am 15.07.2020

[§] Preise für MucoClear® und Pankreatin Stada aus Datensatz der Lauer-Taxe vom 01.05.2020 beibehalten, da hierfür am 15.07.2020 der Preis für 19 % Mehrwertsteuer nicht plausibel rückzurechnen war.

BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF, sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer und damit auch Kosten erheblich variieren kann. Dies bestätigen auch die vorliegenden G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet der CF, in der die Kosten als patientenindividuell ausgewiesen werden (10, 11). In Abschnitt 3.3.3 werden zwar die Kosten für einzelne Medikamente ausgewiesen, für die Darstellung der Jahrestherapiekosten der BSC in Abschnitt 3.3.5 wird jedoch auf Durchschnittskosten bzw. Spannen von Durchschnittskosten aus der Literatur zurückgegriffen, allgemein der Darstellung des G-BA als patientenindividuell jedoch gefolgt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (+Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Leberfunktions-tests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen)	1x vor Therapiebeginn, 4x im ersten Behandlungsjahr, sodann 1x jährlich	1 bis 5
		Ophthalmologische Untersuchung	1x vor Therapiebeginn, sowie 1x jährlich zur Kontrolle	1 bis 2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In der Fachinformation zu Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wird wegen berichteter erhöhter Transaminasen bei Patienten mit CF empfohlen, Leberfunktionstests durchführen zu lassen. Diese sollten vor Therapiebeginn sowie im ersten Behandlungsjahr vierteljährlich erfolgen und sodann jährlich (1, 2).

Laut Fachinformation wurden bei pädiatrischen Patienten, die Ivacaftor als Monotherapie erhielten, Fälle von nicht erblichen Linseneintrübungen ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Auch wenn in einigen Fällen andere Risikofaktoren (wie Corticosteroide, Strahlenbelastung) vorhanden waren, kann ein mögliches Risiko durch Ivacaftor nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) beginnen, werden laut Fachinformation ophthalmologische Untersuchungen vor Therapiebeginn sowie zur Kontrolle im Behandlungsverlauf empfohlen (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST) (EBM 32069)	0,25
Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT) (EBM 32070)	0,25
Augenärztliche Grundpauschale (EBM 06211)	12,85

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bestimmung der AST erfolgt nach EBM-Ziffer 32069 und wird mit je 0,25 € vergütet, die Bestimmung der ALT nach EBM-Ziffer 32070 und wird ebenfalls mit je 0,25 € vergütet (12). Die Bestimmung von AST und ALT soll vor Therapiebeginn, danach im ersten Jahr alle drei Monate und sodann jährlich erfolgen. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von je 0,25 € vor Beginn der Therapie sowie von je 1,00 € im ersten Behandlungsjahr und von je 0,25 € in den Folgejahren.

Die ophthalmologische Untersuchung erfolgt nach EBM-Ziffer 06211 und wird mit 12,85 € vergütet (12). Die Untersuchung soll bei Patienten bis einschließlich 17 Jahren vor Therapiebeginn und sodann zur Verlaufskontrolle erfolgen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Untersuchung pro Jahr zur Verlaufskontrolle ausreichend ist. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von 25,70 € im ersten Jahr und 12,85 € ab dem zweiten Jahr pro Patient. Für die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ist somit die ophthalmologische Untersuchung für CF-Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren, die F508del heterozygot sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen, zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor (+Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	1-5 x 0,25 = 0,25 - 1,25
		Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	1-5 x 0,25 = 0,25 - 1,25
		Augenärztliche Grundpauschale	1-2 x 12,85 = 12,85 – 25,70
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Patientenindividuell	Patientenindividuell

Stand EBM: 2. Quartal 2020

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor (+Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A (Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren)	259.172,16	13,35 – 28,20	-	259.185,51 - 259.200,36
	Zielpopulation – Anwendungsgebiet A (Patienten im Alter von 18 Jahren und älter)	259.172,16	0,50 – 2,50	-	259.172,66 - 259.174,66
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell

Quelle: eigene Berechnung nach (13)

Eine Übersicht über die Jahrestherapiekosten pro Patient für repräsentativ bei Patienten mit CF eingesetzten Medikamenten gibt Tabelle 3-23.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten pro Patient für die repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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
CAYSTON (Aztreonam)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	22.583,92	-	-	22.583,92
COLISTIN CF (Colistin)		10.934,49 – 32.803,46	-	-	10.934,49 – 32.803,46
PULMOZYME® (Dornase alfa)		13.148,76	-	-	13.148,76
MUCOCLEAR® (Natriumchlorid hyperten)		610,52 – 1.221,047	-	-	610,52 – 1.221,047
GERNEBCIN (Tobramycin)		8.467,03	-	-	8.467,03
PANKREATIN STADA (Pankreatin)		361,40 – 722,81	-	-	361,40 – 722,81

Quelle: eigene Berechnung nach (13)

Es bleibt zu beachten, dass BSC sich nach Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten richtet und eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung darstellt, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann.

In einer Studie von Eidt-Koch et al. (2010) wurden für sieben ambulante Praxen in Deutschland im Jahr 2006 Jahresgesamtkosten der medikamentösen Behandlung der CF in Höhe von 23.815 € ermittelt (14). Einer Studie von Baltin et al. (2010) zufolge ergeben sich jährliche Gesamtkosten der medikamentösen CF-Behandlung inklusive der Therapie mit Antibiotika von 21.782 €, erhoben anhand von 124 CF-Patienten am Universitätsklinikum Frankfurt aus dem

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

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

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeit stehen für die Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen, kein mit Kalydeco® plus Kafrio® vergleichbares Arzneimittel-Regime zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass sukzessive alle in Frage kommenden Patienten behandelt werden.

Kontraindikationen bestehen bei der Behandlung mit Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) nur bei Überempfindlichkeit gegen die aktiven Substanzen oder deren Trägerstoffe. Eine Quantifizierung dieser Patientengruppe ist nicht möglich.

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 Zulassung ist von einem sukzessiven Anstieg des Versorgungsanteils auszugehen. Nicht alle in Frage kommenden Patienten werden unmittelbar auf Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eingestellt. Weiterhin verringert sich der Versorgungsanteil durch einige, zu erwartende Therapieabbrüche sowie durch einer grundsätzlich nicht zu erwartenden 100%-igen Adhärenz. 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: 01.05.2020, Packungspreise aktualisiert am 15.07.2020) entnommen. Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen (Stand: 2. Quartal 2020).

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 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. EPAR Kaftrio® - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
2. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
3. BERLIN-CHEMIE AG. 2015. Fachinformation zu Pangrol 25.000; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009300> [Zugriff am: 11.03.2020].
4. Gilead Sciences Limited International. 2019. Fachinformation zu Cayston®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011965> [Zugriff am: 11.03.2020].
5. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. 2019. Fachinformation zu GERNEBCIN; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012932> [Zugriff am: 11.03.2020].
6. Pari Pharma GmbH. 2019. Gebrauchsinformation zu MucoClear® 6%; Abrufbar unter: https://www.pari.com/fileadmin/user_upload/PARI.com-DE/Dokumente/IFU/077D0009-Gebrauchsanweisung-PARI-MucoClear-6.pdf [Zugriff am: 10.03.2020].
7. Roche Pharma AG. 2017. Fachinformation zu Pulmozyme®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006640> [Zugriff am: 11.03.2020].
8. Teva GmbH. 2019. Fachinformation zu Colistin CF; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009347> [Zugriff am: 11.03.2020].
9. Wissenschaftliches Institut der AOK. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. 2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2020. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM); Abrufbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am: 06.02.2020].
13. Vertex Pharmaceuticals. Berechnung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie der zVT in Microsoft Excel 2013. 2020.
14. Eidt-Koch, D, Wagner, TO, Mittendorf, T, Graf von der Schulenburg, JM. Outpatient medication costs of patients with cystic fibrosis in Germany. Appl Health Econ Health Policy. 2010;8(2):111-8.
15. Baltin, CT, Smaczny, C, Wagner, TO. Medikamentöse Behandlung von Mukoviszidose - Kostenstruktur und Einsparpotenzial der ambulanten Behandlung. Med Klin. 2010;105(12):887-900.
16. Heimeshoff, M, Hollmeyer, H, Schreyogg, J, Tiemann, O, Staab, D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. Pharmacoeconomics. 2012;30(9):763-77.
17. Rubin, J, Bonafede, M, Sikirica, S, Limone, B, Adolph, N, Konstan, M. Burden of illness in school-aged patients with cystic fibrosis (CF) in the United States (abstract). Presented at British Thoracic Society Winter Meeting. 2016.

18. Rubin, J, Bonafede, M, Sikirica, S, Limone, B, Adolph, N, Konstan, M. Burden of illness in school-aged patients with cystic fibrosis in the United States (poster). Presented at British Thoracic Society Winter Meeting. 2016.

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 (SmPC deutsch (1)) zu Kalydeco®.

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco®-Tabletten werden angewendet:

- als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine der folgenden Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* und *3849+10kbC→T*.
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe

Abschnitt 4.1). Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Die Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren sollte entsprechend den Angaben in Tabelle 1 erfolgen.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen

	Morgens	Abends
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor		
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination with Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosis ist im Abstand von etwa 12 Stunden mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Patienten, die Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, sollen nicht mehr als eine Dosis eines der beiden Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 2 zu den Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine Dosisanpassung speziell für diese Patientengruppe ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung bei Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg einmal täglich reduziert werden.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg jeden zweiten Tag oder weniger häufig reduziert werden.

Bei Anwendung als Abenddosis im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sind die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 3 zu beachten.

Tabelle 3: Empfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einzunehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
12 yJahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einzunehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	<p>Die Anwendung wird nicht empfohlen.</p> <p>Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.</p> <p>Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis</p>	<p>Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.</p> <p>Keine Morgendosis von Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg</p> <p>Keine Abenddosis</p>

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Ivacaftor-Monotherapie bei Kindern unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden, denn es liegen derzeit keine klinischen Daten vor, die andere Arten der Anwendung unterstützen.

Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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 *Risk Management Plan* (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

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 3-24. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurde dem EU-Risk-Management-Plan für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) entnommen (2).

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potentielle Risiken		
Lebertoxizität	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	
Katarakt	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Anwendung von Ivacaftor in Verbindung mit starken CYP3A Inhibitoren oder Induktoren	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. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Fehlende Information		
Einnahme durch Schwangere oder Stillende	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Einnahme durch Kinder unter 6 Jahren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der SmPC zu Kalydeco[®] (zuzüglich Kaftrio[®]) (deutsch) (1),
- dem EU-Risk Management-Plan zu Kalydeco[®] (zuzüglich Kaftrio[®]) (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. EPAR Kalydeco[®] Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. Risk Management Plan zu KALYDECO (Ivacaftor) Version 8.8. 2020.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17 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 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			
1.	Genotypisierung	Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, <u>muss</u> das Vorliegen einer indizierten Mutation des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden. (S.2, Abschnitt 4.2)	ja

2.	Kontrolle der Transaminasenwerte	Mäßige Transaminasenanstiege (ALT oder AST) sind bei CF-Patienten häufig. Erhöhte Transaminasenwerte wurden bei manchen Patienten beobachtet, die Ivacaftor als Monotherapie und im Rahmen von Kombinationsbehandlungen mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich <u>empfohlen</u> . (S.7, Abschnitt 4.4)	nein
3.	Augenuntersuchung	Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor und Ivacaftor enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung/Katarakten 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 mit Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen <u>empfohlen</u> (S.8, Abschnitt 4.4)	nein
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			

5.	Überprüfung des INR-Wertes	Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher wird eine Überwachung des International Normalised Ratio (INR) während der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) empfohlen . Andere Arzneimittel, bei denen es zu einer höheren Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimepirid und Glipizid; diese Arzneimittel sind mit Vorsicht anzuwenden. (S. 10, Abschnitt 4.5)	nein
6.	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensitiven P gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin oder anderen P gp-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und es soll eine angemessene Überwachung durchgeführt werden (S. 10, Abschnitt 4.5)	nein
Überdosierung			

7.	Überprüfung der Vitalparameter	Bei einer Überdosierung mit Ivacaftor steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung <u>besteht aus</u> allgemeinen supportiven Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalparameter, Leberfunktionstests und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 14, 4.9)	nein
----	--------------------------------	---	------

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

August 2020 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, 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 3-17 bei.

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

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

2. Quartal 2020 (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. EPAR Kalydeco® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2020. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM); Abrufbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am: 06.02.2020].