

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 H

Behandlung von Säuglingen mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	95

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	16
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF	21
Tabelle 3-3: Derzeit verwendete symptomatische Therapien der CF	25
Tabelle 3-4: Altersverteilung der CF-Patienten auf Basis des Mukoviszidose-Registerbandes	33
Tabelle 3-5: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2018 (berichtete Werte) und von 2019 bis 2024 (Extrapolation).....	34
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-7: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-10: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten (BSC).....	54
Tabelle 3-11: Behandlungsmodi der repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente.....	55
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr bei den repräsentativen Medikamenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)	57
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei den repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamenten	61
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-17: Kosten der repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente	65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente (pro Patient).....	71

Tabelle 3-23: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 4 Monaten	77
Tabelle 3-24: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	85
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	85
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	95

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen.	15
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein.	17
Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen von CF.....	18
Abbildung 3-4: Ergebnisse registerbasierter Langzeitstudie zu Ivacaftor unter Realbedingungen.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
Asp	Aspartaginsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (Congenital Bilateral Aplasia of Vas deferens)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFLD	CF-assoziierte Lebererkrankung (Cystic Fibrosis-Related Liver Disease)
CFRD	CF-assoziiertes Diabetes mellitus (Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CYP	Cytochrom P450
DNase	Desoxyribonuklease
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FEV _{1%}	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Gln	Glutamin
Gly	Glycin
I.E.	Internationale Einheit
Ile	Isoleucin
INR	International Normalised Ratio
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
IU	International Unit
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6)
MRHD	Maximum Recommended Human Dose
msr	Magensaftresistent
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalzlösung)
NBD	Nukleotidbindedomäne
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
P-gp	P-Glycoprotein
Phe	Phenylalanin
Ph. Eur.-E	European Pharmacopoeia Einheiten
PK	Pharmakokinetik
Pulv.	Pulver
SGB	Sozialgesetzbuch
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ivacaftor (Kalydeco[®]) als Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Mutation oder eine der folgenden Gating-

Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [1].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, betrachtet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das genannte Anwendungsgebiet ist:

- Best Supportive Care (BSC)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Das erste Beratungsgespräch mit dem G-BA fand zu dem Anwendungsgebiet *CF-Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen* (Vorgangsnummer 2012-B-020) am 27.06.2012 statt. Darin wurde u. a. die zVT mit dem G-BA besprochen. Aufgrund des Orphan Drug Status wurde damals keine zVT benannt [2].

Das zweite Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 26.06.2019 (Vorgangsnummer 2019-B-073) zu den folgenden Anwendungsgebieten statt:

- *Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR Gen vorliegt (Kalydeco®-Filmtabletten, Anwendungsgebiet D)*
- *Patienten mit CF ab 6 bis <12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Kalydeco®-Granulat, Anwendungsgebiet F),*
- *Patienten mit CF ab 12 bis <24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Kalydeco®-Granulat, Anwendungsgebiet E),*
- *Patienten mit CF ab 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Kalydeco®-Granulat, Anwendungsgebiet C),*

- *Patienten mit CF ab 6 Jahren, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen (Kalydeco®-Filmdoubletten, Anwendungsgebiet A)*
- *Patienten mit CF ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Kalydeco®-Filmdoubletten, Anwendungsgebiet B)*

Darin wurde die zVT von Ivacaftor (Kalydeco®) mit dem G-BA besprochen. Der G-BA hat für die genannten Anwendungsgebiete als zVT:

- BSC

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

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

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet H Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, die eine R117H -Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt.

Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA in ähnlichen Fallkonstellationen im Anwendungsgebiet der CF in Beratungsgesprächen festgelegte sowie für zahlreiche Nutzenbewertungen herangezogene zVT BSC auch für die Nutzenbewertung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet gilt [4-7].

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

In Deutschland sind zur ursächlichen Behandlung der CF sogenannte CFTR-Modulatoren zugelassen. Hierbei handelt es sich um die vier Wirkstoffe Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor. Die Festkombinationen, Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®), Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) (in Kombination mit Kalydeco®) und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) (in Kombination mit Kalydeco®) sind nicht für die

gleichen Mutationsklassen und Altersstufen wie Ivacaftor (Kalydeco®) zugelassen [1, 8-12]. Sie qualifizieren sich daher nicht als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

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

Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der derzeit auf dem Markt verfügbaren Medikamente zur Behandlung der CF mit den genannten Mutationen ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet daher BSC. Vertex folgt der vom G-BA bestimmten zVT für die Anwendungsgebiete *Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR Gen vorliegt, und Kinder mit CF ab 6 bis <12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R* (Vorgangsnummer 2019-B-073); d. h. der älteren Patientenpopulation mit R117H- bzw. Gating-Mutation.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

Außerdem wurden die Niederschriften zum G-BA-Beratungsgespräch von Ivacaftor sowie für Lumacaftor/Ivacaftor und die Beschlüsse zu Lumacaftor/Ivacaftor [2-7] zitiert, sowie die Fachinformationen von Kalydeco®-Filmtabletten, von Orkambi®-Filmtabletten und -Granulat und von Symkevi® sowie die Produktinformation von Kaftrio® herangezogen [8-12].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2012-B-020). 2012.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2019-B-073). 2019.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2012-B-050). 2012.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
8. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020879>. [Zugriff am: 26.09.2020]
9. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Granulat im Beutel. Stand: Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022332>. [Zugriff am: 26.09.2020]
10. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. Stand: August 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527>. [Zugriff am: 30.09.2020]
11. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Produktinformation Kaftrio® (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 01.10.2020]
12. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022232>. [Zugriff am: 23.09.2020]

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 CF ist eine seltene, autosomal-rezessive, progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind [1]. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten aktuell mit 6.340 angegeben [2]. Ursache der Erkrankung ist eine Mutation im CFTR-Gen, die zu einer Fehlfunktion des CFTR-Proteinkanals in Epithelzellen führt. Dadurch kommt es u. a. in Lunge und Pankreas zur Bildung zähflüssiger Sekrete, die zur Funktionseinschränkung bis hin zum Funktionsverlust und letztendlich zu verminderter Lebenserwartung führen [3]. Bislang stehen für Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einer R117H-CFTR-Mutation oder einer Gating-Mutation im CFTR-Gen keine Therapien, die den zugrundeliegenden Defekt adressieren, zur Verfügung.

Pathophysiologie der CF

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

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

Schleim, der die physiologische Funktion der betroffenen Organe beeinträchtigt und einen Nährboden für die Besiedelung mit Bakterien bildet, wodurch es zu Entzündungen kommt. Die wiederkehrenden bzw. chronischen Entzündungen und Infektionen führen zu einer Vernarbung und Fibrosierung der Lunge. Die dadurch zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der CF [9].

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

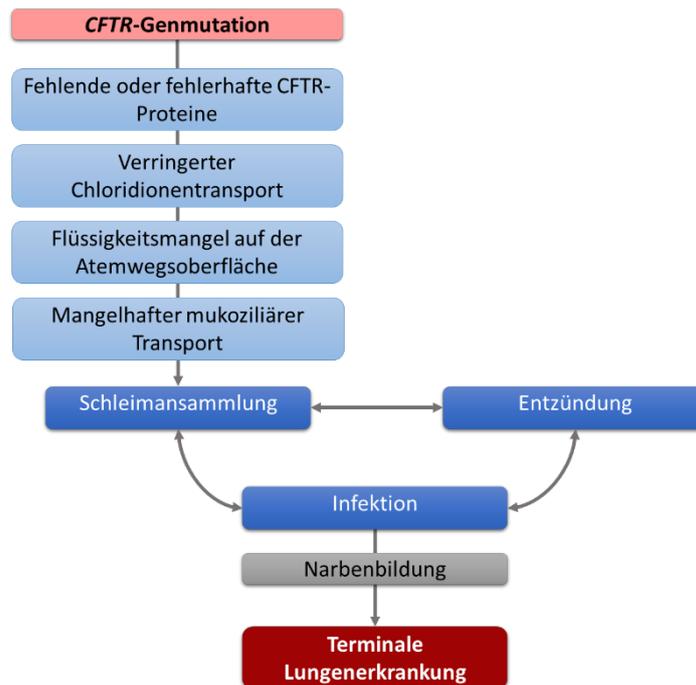


Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen.

Quelle: [8]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2102 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt [10], von denen aktuell 360 als krankheitsverursachend eingeschätzt [11] und die auf Basis ihrer Wirkung auf das CFTR-Protein in sechs verschiedenen Mutationsklassen zusammengefasst werden [12, 13]. Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt Nonsense-Mutationen dar, wodurch kein vollständiges CFTR-Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein an die Zelloberfläche. Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität

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

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

Art des Mangels	Mutations- klasse (Mutations- Beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	I (R553X, G542X, 1717-1G→A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, Chloridionentransport findet nicht statt
	II (F508del, N1303K, I507del)	CFTR-Protein wird nicht korrekt verarbeitet und transportiert	wenig oder kein CFTR-Protein gelangt an die Zelloberfläche, Chloridionentransport 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 Chloridionentransport 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	Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, Chloridion kann nicht korrekt transportiert werden
	IV (R347H, R117H, R334W)	gestörte Ionen- leitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	Chloridionentransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [12, 14]			

Die für das vorliegende Anwendungsgebiet unter anderen zu beschreibende R117H-Mutation im CFTR-Gen wird generell als Klasse IV-Mutation eingestuft. Diese Mutationsklasse ist dadurch gekennzeichnet, dass eine weitgehend normale Menge an CFTR-Protein die Zellmembran erreicht, aber nur eine eingeschränkte Fähigkeit zum Transport von Chloridionen vorliegt. Dies beruht nach bisherigen Erkenntnissen darauf, dass die Leitfähigkeit der einzelnen Kanäle herabgesetzt ist. Zusätzlich liegt eine reduzierte Offenwahrscheinlichkeit der Kanäle vor, d. h. die Kanäle befinden sich im Vergleich zur Normalfunktion häufiger im geschlossenen Funktionszustand [9]. Im Falle der R117H-Mutation ist die Kombination von verminderter Leitfähigkeit sowie reduzierter Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteins für die Symptomatik der betroffenen Patienten mit CF ursächlich. Wegen der verringerten Offenwahrscheinlichkeit der Chloridionenkanäle wird die R117H-Mutation von einigen Autoren auch mittlerweile der Klasse III zugeordnet [12].

Bei Klasse III-Mutationen treten Aminosäuresubstitutionen innerhalb der Nukleotidbindedomänen (NBD) des CFTR-Proteins auf [15, 16]. Bei der Gating-Mutation G551D ist beispielsweise die Aminosäure Glycin (Gly) der NBD durch Asparaginsäure (Asp) ersetzt (siehe Abbildung 3-2). NBDs binden und hydrolysieren Adenosintriphosphat (ATP) und ermöglichen damit die Öffnung des CFTR-Ionenkanals für den Transport von Chlorid- und anderen Ionen [16]. Aufgrund der Aminosäuresubstitution werden ATP-Bindungsstellen in den NBDs und Phosphorylierungsstellen in der regulatorischen Domäne gestört, was einen Verlust der Kanal-Aktivierung durch ATP zur Folge hat [17]. Von einer Gating-Mutation sind in Europa ungefähr 4% aller CF-Patienten betroffen, wobei die Prävalenz der Klasse III-Mutationen und von CF im Allgemeinen nach ethnischer Herkunft variiert [18].

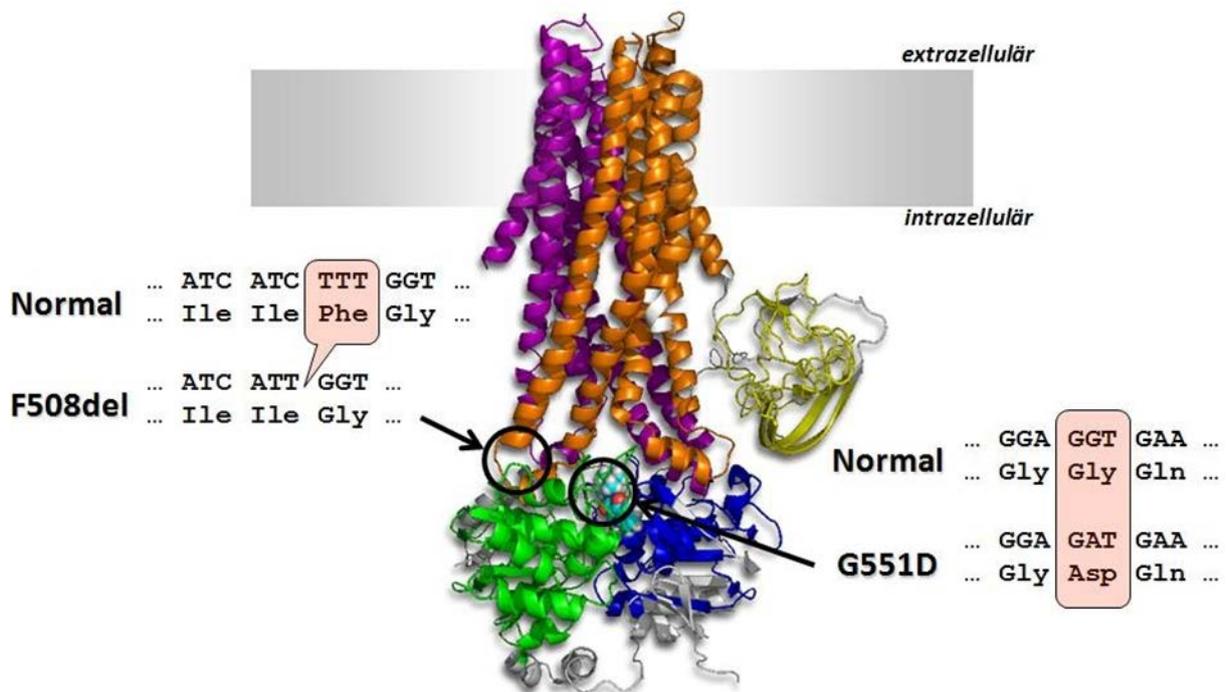


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein.

Quelle: [19]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Klinisches Bild der CF, insbesondere in jungem Alter

Die Symptome der 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 [20, 21]. Unterschiedliche Verlaufsformen, der Schweregrad und die daraus resultierende Mortalität von CF können teilweise durch die verschiedenen CFTR-Mutationen erklärt werden [20, 22, 23]. Trägt der CF-Patient verschiedene krankheitsverursachende Mutationen der CFTR-Gene auf beiden Chromosomen, so kommt es vorwiegend zur Ausprägung der Symptome des milderen Defekts. CF-Patienten mit Mutationen, bei denen die CFTR-Aktivität nicht vollständig

aufgehoben ist, haben weniger, bzw. langsamer progrediente Symptome; bei Mutationen, die mit keiner oder nur sehr geringer CFTR-Aktivität assoziiert sind, treten schwerwiegende Symptome auf [24]. Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken [13]. Gerade bei sehr jungen Kindern sind Pankreasdysfunktion [25] und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus [26-28] die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF, aber auch eingeschränkte Lungenfunktion und Lebererkrankung sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent.

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

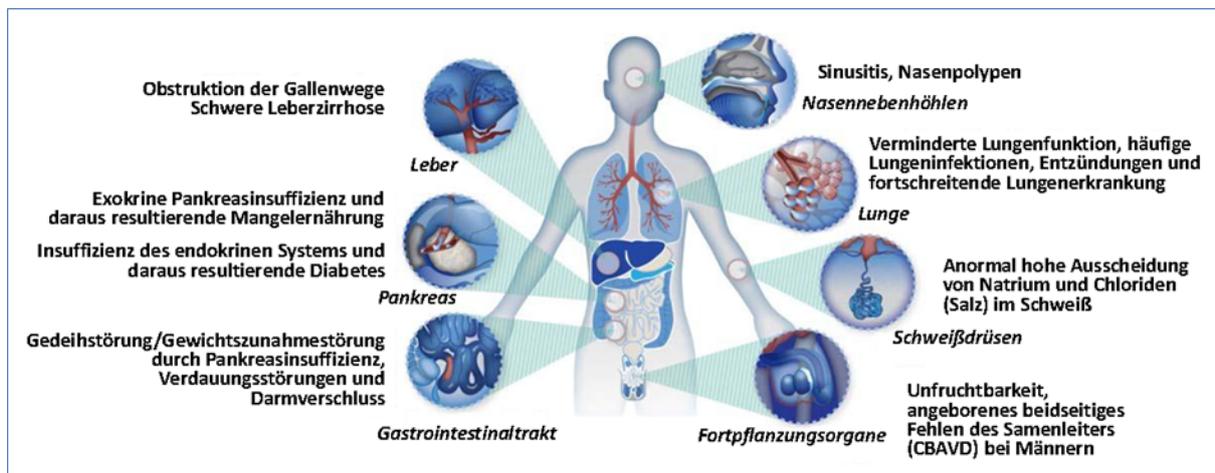


Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen von CF.

Quelle: [5]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen **pulmonale** und **gastrointestinale Komplikationen** im Vordergrund. Ungefähr 90% aller CF-Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf. Pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache. Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen dabei wesentlich die Lebensqualität und -erwartung von CF-Patienten [29]. Bereits intrauterin können die pankreatogene Maldigestion und intestinale Dysfunktion zu einem Mekoniumileus führen, welcher bei etwa 11% bis zu 20% der Neugeborenen mit CF auftritt und häufig mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist [21, 30]. Pathophysiologische Veränderungen der Atemwege zeigen sich schon zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und setzen sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigen sich sogar in der Jugend sowie im Erwachsenenalter [31-33]. Diese Veränderungen dominieren schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge. Im Schulalter kommt es bei der Mehrzahl von CF-Patienten bereits zu Bronchiektasen, diese werden häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung (Air trapping) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) [34, 35]. Trotz dieser strukturellen Veränderungen ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig

unauffällig [34]. Bei Kindern mit CF kommt es nach Erstbesiedelung mit Bakterien allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentzündungen, führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet [8]. Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation [36, 37]. Bei über 40% aller CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei der Anteil der kolonisierten Patienten mit dem Alter zunimmt. Über 30% aller CF-Patienten leiden unter Asthma.

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

Die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen nimmt mit der Progression der Lungenerkrankung zu [38-41]; auch steigt der Anteil von CF-Patienten, die ≥ 1 pulmonale Exazerbation pro Jahr haben an, wenn Patienten das Teenager- oder junge Erwachsenenalter erreichen [37]. Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion [42] und einer frühen Mortalität assoziiert [38, 43]. Dabei sind die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel [44]. Anhand des FEV_{1%} lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patienten solche Exazerbationen das Fünfjahresüberleben zusätzlich verkürzen [40]. Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das Einjahresüberleben erheblich verkürzen [38].

Die CF geht oft mit einem schlechteren **körperlichen Wachstum** und einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher [45]. Möglicherweise führt die Stoffwechselerkrankung CF zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, in der Regel zusammen mit einer Insuffizienz der exokrinen Pankreasfunktion und einer daraus resultierenden Maldigestion und Malabsorption [46]. Im Schnitt entwickeln bis zu 90% der Kinder mit CF eine Pankreasinsuffizienz. Diese kann, je nach Genotyp, entweder bereits bei der Geburt manifestiert sein oder sich in den ersten Lebensjahren entwickeln. 18% der Kinder mit CF sind leichter als die von den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) festgelegte fünfte Perzentile des Körpergewichts, und 16% der Kinder sind kleiner als die vom CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße [47]. Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus verbunden [48, 49]. Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention [26, 50]. Eine **Gedeihstörung** mit verringertem Body Mass Index (BMI) als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert [51] und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar [52]. Der G-BA hat den

BMI bereits in früheren Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen als wichtigen und bewertungsrelevanten Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft [53-55]. Der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion kann durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise hinausgezögert werden [8, 56]. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kindern konsequente weitere Therapien wie z. B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und eine langfristig verbesserte Prognose [57]. Dies zeigt sich auch in der Gesamtschau der Ergebnisse der Ivacaftor-Behandlung von Kindern ab 12 bis <24 Monaten [58], die zur Empfehlung der frühen Therapie dieser jungen Patientengruppe in der kürzlich überarbeiteten S3-Leitlinie führte [59].

Auch die **extrapulmonalen Manifestationen** der Erkrankung resultieren aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chloridionen durch das CFTR-Protein. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die als pathognomonisch gelten und zu Diagnosezwecken verwendet werden. Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der die Verbesserung der CFTR-Aktivität direkt belegt. Der Parameter ist als Biomarker der CFTR-Funktion anerkannt und korreliert mit dem klinischen Phänotyp [60]. Die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas bis hin zu einer vollständigen Pankreasinsuffizienz betreffen die Mehrheit der Patienten schon in einem frühen Kindesalter im Gastrointestinaltrakt [61, 62]; CF-assoziierte Lebererkrankung (Cystic Fibrosis-Related Liver Disease; CFLD) [63] und CF-assoziiertes Diabetes mellitus (Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus; CFRD) stellen weitere wichtige und patientenrelevante Manifestationen einer verringerten oder fehlenden CFTR-Aktivität dar. So liegt bei über 60% der CF-Patienten eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor und zudem weisen ungefähr 15% aller CF-Patienten hepatobiliäre Komplikationen, wie z. B. Gallensteine auf [64]. Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF

Klinisches Bild	Prävalenz	Beginn
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20% [21, 30] distales Darmverschluss-Syndrom: 15% [21]	Säuglingsalter, Kindheit
männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97% [65]	Säuglingsalter
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85% [66]	Säuglingsalter, Kindheit
Lebererkrankung	27-35% [67, 68]	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5% Osteopenie: 38% [69]	Jugend/Erwachsenenalter
CFRD	bis zu 50% im Alter von 30 Jahren [40]	Jugend
bösartige Tumoren	bösartige Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Dickdarm, Dünndarm, Pankreas, Leber/Gallenwege, Ösophagus); Odds Ratio von 6,5 für das Auftreten dieser Tumoren im Vergleich zu Personen ohne CF [8]	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Klinisches Bild der CF bei Patienten mit R117H-Mutation

Bei der R117H-Mutation als Mutation, die sowohl Elemente einer Klasse III- als auch einer Klasse IV-Mutation zeigt, liegt sowohl eine verminderte Offenwahrscheinlichkeit, als auch eine eingeschränkte Leitfähigkeit der einzelnen Chloridionenkanäle vor. Für R117H wird die Reduktion der Leitfähigkeit mit ca. 15% gegenüber dem Wildtyp angegeben, d. h. ca. 85% der Leitfähigkeit verbleiben [9]. Die Wahrscheinlichkeit offener Chloridionenkanäle als Maß der Kanal-Aktivität (sog. Gating), ist für die R117H-Mutation jedoch um ca. 70% des Wertes des Wildtyps verringert, d. h. diese Offenwahrscheinlichkeit beträgt bei dieser Mutation nur noch ca. 30% von der des Wildtyps [9], weswegen die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gating-Mutationen (Klasse III-Mutationen) zugeordnet wird [12]. Im Zusammenwirken der kombinierten Funktionseinschränkung ergibt sich eine CFTR-Gesamtaktivität von ca. 20-25% des Normwertes bei Vorliegen einer R117H-Mutation. Es bleibt trotz mutationsbedingter Veränderung im CFTR-Protein eine Restfunktion erhalten, sodass ein reduzierter Chloridionentransport stattfinden kann.

Die CF ist stets eine progrediente, schwere und lebensverkürzende Erkrankung; auch bei Patienten mit einer R117H-Mutation, bei der die Aktivität des CFTR nicht vollständig aufgehoben ist, kommt es zu einer chronisch progredienten, multisystemischen Erkrankung, die jedoch im Gegensatz zu anderen Gating-Mutationen bzw. Klasse II-Mutationen langsamer progredient erscheint und dadurch die Illusion einer milderen Erkrankung erwecken kann [70]. Vor Einführung des flächendeckenden Neugeborenen-Screening wurden Patienten mit dieser Mutation auch später diagnostiziert, als beispielsweise Patienten mit Klasse II- oder anderen Klasse III-Mutationen [22]. So ergibt sich aus den Daten des US-amerikanischen CF-Registers ein mittleres Diagnosealter von 13,7 Jahren für Patienten mit der R117H-Mutation [22]. Aus Registerdaten ergibt sich weiterhin eine langsamere Krankheitsprogression als z. B. bei

Patienten mit anderen Gating-Mutationen oder einer F508del-Mutation. Jedoch lassen sich auch bei Patienten mit R117H-Mutation bei Diagnose im Kindesalter bereits CF-typische Symptome wie erhöhter Chloridgehalt im Schweiß, eine verringerte Lungenfunktion sowie Bronchialwandverdickungen und einen schlechteren Ernährungsstatus feststellen [22, 70]. Mit Fortschreiten der Erkrankung ist auch bei Patienten mit R117H-Mutation eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende und sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion (gemessen mittels forciertem Einsekundenvolumen, FEV₁) [71-73] bis hin zu ähnlich dramatischen Einschränkungen der Lungenfunktion wie bei Patienten, die für die schwerwiegende F508del-Mutation homozygot sind, und eine ebenso stetige Zunahme typischer CF-Symptome mit dem Alter zu verzeichnen. Dazu gehört, dass, obwohl die meisten Patienten mit der R117H-Mutation zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion aufweisen, diese ein erhöhtes Risiko besitzen, eine Pankreasinsuffizienz im Verlauf zu entwickeln sowie eine Infertilität [70]. Auch erfahren Patienten mit einer R117H-Mutation eine erhebliche Krankheitslast [74]. Vor allem im jungen Erwachsenenalter wird diese wahrgenommen durch den für die Erkrankung typischen Lungenfunktionsverlust und einem damit einhergehenden Lebensqualitätsverlust, sowie zunehmende Belastung durch pulmonale Exazerbationen (schwere Einschränkungen des Gesundheitszustands) und die multisystemischen Manifestationen der CF [74]. Ebenfalls bemerkenswert für das klinische Bild der Patienten mit R117H-Mutation ist, dass sich bei ca. 80% der Erwachsenen eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* findet, die bei diesen Patienten bis zum zweiten Lebensjahr zu höchstens einem Drittel auftritt [75].

Klinisches Bild der CF bei Patienten mit Gating-Mutationen

Bei den Gating-Mutationen (Mutationsklasse III) liegt eine herabgesetzte Funktion der Chloridionenkanäle durch eine verringerte Offenwahrscheinlichkeit vor. Unter den Mutationen, die einen Gating-Defekt des CFTR-Proteins zur Folge haben, ist G551D diejenige mit der höchsten Prävalenz [76]. Die weiteren bisher bekannten Gating-Mutationen (außer G551D) kommen in der Bevölkerung nur äußerst selten vor [22].

Ähnlich wie die Klasse II-Mutationen (z. B. F508del) sind auch die Gating-Mutationen (z. B. G551D) mit schweren Verläufen und einer hohen Mortalität assoziiert. In der Regel zeigen sich bereits in einem sehr jungen Alter Manifestationen und die Erkrankung wird früh diagnostiziert [22, 70]. Patienten mit der häufigsten Gating-Mutation G551D sind pankreasinsuffizient und zeigen sehr hohe Schweißchlorid-Werte von über 100 mmol/L sowie bereits einen manifesten Lungenfunktionsverlust. Bei 59% der Patienten findet sich zudem eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* [22]. Eine weitere Analyse zeigte bei Patienten mit Mutationsklassen I-III eine jährliche Verschlechterung der Lungenfunktion (gemessen anhand von FEV_{1%}) von 1,59 Prozentpunkten [23]. Eine Analyse des European Cystic Fibrosis Society (ECFS)-Registers zeigte ähnliche jährliche Raten des Lungenfunktionsverlustes für hF508del-Patienten und F508del heterozygoten Patienten mit einer Gating-Mutation der Klasse III [77]. Bereits im Säuglingsalter präsentieren sich bei Patienten mit Gating-Mutationen deutliche Symptome und Manifestationen der CF. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf - insbesondere sind dies gastrointestinale Symptome wie Obstipation und Obstruktion bis hin zum Mekoniumileus [78]. Pankreatische Umbauvorgänge und

Pankreasinsuffizienz treten ebenfalls frühzeitig, oft bereits intrauterin, auf. Bis zu 90% der Neugeborenen mit Gating-Mutationen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr [5] und dementsprechend sind die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 und intestinaler pH, für diese Patienten reduziert [79, 80]. Marker der Pankreasgewebsintegrität und des Pankreasgewebsstress, wie immunreaktives Trypsinogen (IRT) sind hingegen deutlich erhöht [81, 82]; aus diesem Grund wird IRT auch als erster Schritt des Neugeborenen Screenings im Fersenblut der Säuglinge bestimmt. Darüber hinaus sind strukturelle Lungenveränderungen und -schäden, eine eingeschränkte Lungenfunktion [35, 83] und Lebererkrankung [84] bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent.

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen der CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell bei allen CF-Mutationen im Vordergrund des multisystemischen Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge [40]. In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit CF [5].

Charakterisierung der Zielpopulation

Ivacaftor (Kalydeco®) ist mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 03.11.2020 nun auch in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen [85]:

- Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Die Zielpopulation entspricht der vorstehenden Beschreibung des Anwendungsgebietes.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die CF-Symptomatik ist individuell sehr verschieden und unterscheidet sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. CF-Patienten leiden häufig an einer schweren multiplen und progredienten Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, bereits bei Kleinkindern typische CF-Symptome zeigt, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert [5, 86]. Daher besteht auch bei Säuglingen mit CF ab 4 Monaten bereits ein hoher medizinischer Bedarf an medikamentösen Therapien, die kausal in die Pathogenese dieser genetischen Erkrankung eingreifen.

Im Folgenden wird schwerpunktmäßig auf die Bedeutung eines frühen Behandlungsbeginns für die Vermeidung von CF-Komplikationen sowie für eine lebenslang verringerte Symptomatik einschließlich einer höheren Lebenserwartung eingegangen. Daraus ergibt sich die immense Bedeutung der Indikationserweiterung von Ivacaftor für Säuglinge ab 4 Monaten (vorliegendes Anwendungsgebiet), da Ivacaftor die einzige Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellt, die den zugrundeliegenden Defekt adressiert. Ivacaftor wird bereits für Säuglinge ab 6 Monaten in der Indikation *Behandlung von Kindern mit CF ab 6 bis <12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R* angewendet (Vorgangsnummer 2019-12-15-D-500). In dieser Subpopulation sowie in den Nutzenbewertungen für Patienten ab 12 bis <24 Monaten sowie ab 2 Jahren mit Gating-Mutationen wurde vom G-BA ein Zusatznutzen beschieden [87-92]. Ivacaftor ist außerdem seit dem 09.06.2020 für Säuglinge mit CF ab 6 Monaten bis <18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, zugelassen [85, 93] und befindet sich seit dem 01.07.2020 im Nutzenbewertungsverfahren beim G-BA.

Derzeitige Behandlungsoptionen von CF: symptomatische Therapien (BSC)

Das Ziel der derzeit verfügbaren Therapieoptionen bei CF-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, die mit CF-assoziierten Symptome zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten aufgrund einer Pankreasinsuffizienz [94-96].

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren medikamentösen, symptomatischen Therapien gemäß der Best Practice-Leitlinien der ECFS [96]. Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe [97-100]. Eine vergleichsweise geringe Zahl an empfohlenen pharmakologischen Behandlungsoptionen verfügt jedoch über eine spezifische Zulassung bei CF.

Tabelle 3-3: Derzeit verwendete symptomatische Therapien der CF

Therapie	Wirkweise	Beispiel	Zulassungsstatus bei Kindern
Mit Indikation bei CF			
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert [96, 99]	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa	Tobramycin	ab einer Woche
		Aztreonam	ab 6 Jahren
		Colistin	keine Altersbeschränkung
DNase, inhaliert [101]	Rekombinante humane DNase I zur Reduktion der Schleimviskosität	Dornase alfa	ab 5 Jahren und FVC >40%
Pankreasenzyme [96]	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen	Pankreatin	keine Altersbeschränkung
Ohne Indikation bei CF			
Bronchodilatoren [99, 102]	β_2 -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen	Salbutamolsulfat	ab 4 Jahren
Hypertone Salzlösung, inhaliert [103]	Inhalierendes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums	3-7%-iges NaCl	keine Altersbeschränkung
Nicht-steroidale Antiphlogistika [104]	Entzündungshemmer	Ibuprofen	ab 6 Monaten/7 kg
Makrolidantibiotika [105]	Antibiotika/Entzündungshemmer	Azithromycin	keine Altersbeschränkung/ab 15 kg
Kortikosteroide, inhaliert	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)	Beclometason	ab 5 Jahren
		Fluticason	ab 18 Jahren
Sekretolytika	Schleimlösung	Ambroxol	keine Altersbeschränkung
		Bromhexin	ab 2 Jahren
		Acetylcystein	ab 2 Jahren
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression hinauszögern [26]. So empfiehlt ein multidisziplinäres Komitee aus CF-Pflegepersonal und -Patientenvertretern in ihren Leitlinien zur Behandlung von CF mit CFTR-Modulatoren einen Behandlungsbeginn mit Ivacaftor bereits bei Kindern ab 2 Jahren, abhängig von der Lungenfunktion [106]. Die S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und

Therapie“ [59] gibt eine klare Empfehlung zur Anwendung von Ivacaftor bei Kleinkindern: „Kinder im Alter zwischen 12-24 Monaten mit mindestens einer Gating Mutation (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, oder G1349D) und einem Gewicht von mindestens 7 kg sollten Ivacaftor als mutationsspezifische Therapien erhalten. [Empfehlungsgrad B]“.

Trotz der verfügbaren symptomatischen Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen für CF, welche die Symptome der CF-Patienten behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher [107]. Zudem stehen für Säuglinge und (Klein-)Kinder nur sehr eingeschränkt symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Sport oder auch physiotherapeutisch angeleitete Atemtherapien, die selbstständig durchgeführt werden müssen, sind erst für ältere Kinder umsetzbar [108-111]. Des Weiteren dürfen Mukolytika wie beispielsweise Acetylcystein bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da es aufgrund ihrer Atemwegsbeschaffenheit und der begrenzten Fähigkeit des Abhustens von Schleim zu einer Blockierung der Atemwege kommen kann [112]. Die Wirkung des Bronchodilatators Salbutamol ist laut Fachinformation bei Säuglingen und Kleinkindern unter 18 Monaten nicht immer gewährleistet [113]. Die Behandlung mit den Entzündungshemmern Beclometason und Fluticason wird erst ab 5 bzw. 18 Jahren empfohlen [114, 115]. Daher stehen Säuglingen im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangig antibiotische Therapien zur Bekämpfung oder auch Prophylaxe von bakteriellen endobronchialen Infektionen zur Verfügung. Die medikamentöse Kontrolle der Symptome muss dauerhaft und lebenslang erfolgen und nimmt täglich mehrere Stunden in Anspruch [70]. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen stellt das einen erheblichen Eingriff in den Tagesablauf dar und wird so zu einer enormen physischen und psychischen Belastung [116, 117]. Bereits bei Kindern im Alter von 5 Jahren zeigt sich im Vergleich zu gesunden Kindern eine niedrigere Lebensqualität von CF-Patienten, welche mit pulmonalen Exazerbationen, dem Ernährungsstatus und dem FEV₁ korreliert [118]. Es bestehen zudem zahlreiche, die Lebensqualität von Patienten mit CF betreffende, reduzierende Faktoren [119], zu welchen respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität gehören [120]. Infolgedessen werden Depressionen bei CF-Patienten und deren Pflegepersonen konsistent häufiger verzeichnet als in der Allgemeinbevölkerung [120, 121]. Auch die Arbeitsfähigkeit von jugendlichen und erwachsenen CF-Patienten ist aufgrund der CF-Symptomatik, auftretender Komplikationen und der Durchführung des täglichen Therapieregimes eingeschränkt. Laut einer Übersichtsarbeit fühlen sich mehr als die Hälfte der CF-Patienten aufgrund der CF in ihrer Arbeit eingeschränkt. Von den CF-Patienten in Beschäftigung berichten 40%, schon einmal eine Arbeitsstelle aufgrund der CF aufgeben 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 [122].

Aufgrund der bisher zur Verfügung stehenden unzureichenden symptomatischen Therapieansätze beträgt das Sterbealter bei CF-Patienten im Median 30,7-33,6 Jahre [123]. Gemäß den aktuellen Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers betrug das mediane Sterbealter von CF-Patienten im Jahr 2018 33 Jahre (25. bis 75. Perzentil: 25 bis 42 Jahre)

[123]. Im Gegensatz dazu haben heute geborene Kinder mit CF, u. a. aufgrund von flächendeckendem Screening, frühzeitiger Intervention und der zunehmenden Verfügbarkeit von kausalen Therapien eine wesentlich längere Lebenserwartung; ein aktuelles Register prognostiziert für heute geborene Kinder mit CF ein medianes Überleben von ca. 47,3 Jahren bis 52,1 Jahren [124-126]. Für Patienten mit R117H-Mutation ist die Lebenserwartung zwar vergleichsweise höher als bei CF-Patienten mit Mutationen, die mit keiner oder nur sehr geringer CFTR-Aktivität einhergehen. Aus dem US-amerikanischen CF-Register ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 50 Jahren (95% Konfidenzintervall [KI] 47,1 bis 55,9 Jahre) für Patienten mit den Mutationsklassen IV und V; R117H gilt als eine Mutation, die sowohl der Klasse III, als auch der Klasse IV zugeordnet werden kann. Im Vergleich dazu betrug die mediane Überlebenszeit für Patienten mit Mutationen, die mit keiner oder nur sehr geringer CFTR-Restfunktion einhergehen, 36,3 Jahre [20]. Aktuelle Daten für Deutschland aus dem Jahr 2016 zeigen eine mittlere Lebenserwartung der Bevölkerung von 81 Jahren. Diese stark erhöhte Mortalität ist also auch bei Mutationen wie R117H, die insgesamt einen milderen Krankheitsverlauf zur Folge haben, ein dramatischer Faktor, der für die Patienten und für die Gesellschaft weitreichende Folgen hat, solange nicht erfolgreich kausal therapiert werden kann [22].

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

Aus dem Überblick in Abschnitt 3.2.1 ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und eine langfristig verbesserte Prognose, da wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und deren symptomatischen Behandlung zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention führen [26, 50].

Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung des kausal wirksamen Medikaments Ivacaftor für Säuglinge bereits ab 4 Monaten besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten bei.

In dem Zusammenhang ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01. September 2016 hervorzuheben [127], welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume mit sich bringen wird. Die meisten CF-Diagnosen werden bereits im ersten Lebensjahr gestellt, bei immerhin 39,6% der CF-Patienten erfolgt die Diagnose bis zum Alter von drei Monaten (siehe Tabelle 6 im Berichtsband von 2018 des Deutschen Mukoviszidose-Registers [2]).

In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühd Diagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben [128-132].

Für Patienten ab 6 Monaten mit Gating-Mutationen (Vorgangsnummern 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-478, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500) wurde vom G-BA bereits ein Zusatznutzen der Therapie mit Ivacaftor beschieden [88-92]. In der Altersgruppe ab 6 Monaten zeigte sich eine deutliche Reduktion der Chlorid-Konzentration im Schweiß. Im Rahmen der pädiatrischen Zulassung für (Klein-)Kinder mit R117H-Mutation im CFTR-Gen wurde der Biomarker Schweißchlorid von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Einschätzung der Wirksamkeit von Ivacaftor herangezogen. Die EMA sieht in der deutlichen, statistisch signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor auch für die Altersgruppe der (Klein-)Kinder [133]. Rapide und nachhaltige Verminderungen der Chlorid-Konzentration im Schweiß konnten mit Ivacaftor über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden. Des Weiteren zeigten sich in der Altersgruppe ab 6 Monaten eine starke Verbesserung der exokrinen Pankreasfunktionen mit Anzeichen einer Restitution sowie numerische Verbesserungen in Bezug auf Körpergewicht und Körpergröße. Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention Gedeihstörungen verhindert werden können, woraus es langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lungenfunktion kommen kann. Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, wie wichtig ein frühzeitiger Behandlungsbeginn ist, da das Ziel der CF-Therapie gerade in einer jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression und somit das Verhindern oder zumindest Verzögern von irreversiblen Organschäden ist. Daher kann, insbesondere bei einer langfristigen Behandlung, bei CF-Patienten mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 4 Monaten, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands und eine verlängerte Lebenszeit der Patienten erwartet werden. Die bereits jetzt erfolgte Aufnahme der Empfehlung für die Ivacaftor-Behandlung von Kleinkindern ab 12 bis <24 Monaten in die kürzlich überarbeitete S3-Leitlinie unterstreicht die Bedeutung der Behandlung mit Ivacaftor für diese junge Patientengruppe [59]. Auch die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose plädiert für einen möglichst frühen Behandlungsbeginn mit Ivacaftor; bei der Anhörung zum Verfahren 2019-12-15-D-500 wurde sich wie folgt geäußert: „Man kann bei noch jüngeren Kindern bei früherem Therapiestart möglicherweise sogar von einem größeren Effekt ausgehen, da die Umbauvorgänge in der Bauchspeicheldrüse noch weniger fortgeschritten sind und man dadurch möglicherweise noch das Potenzial hat, mehr gesundes Bauchspeicheldrüsengewebe zu erhalten.“ [...] „Wir würden definitiv für den frühestmöglichen Zeitpunkt des Therapiebeginns sprechen. Aktuell wären das sechs Monate, aber wenn es noch früher ginge, wären wir sogar auch dafür“ [134].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ivacaftor

In der Gesamtschau der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten und der hohen körperlichen und psychischen Belastung zusammen mit der kurzen Lebenserwartung besteht daher bereits bei Säuglingen ab 4 Monaten mit CF, die eine R117H-Mutation oder eine Gating-Mutation im CFTR-Gen tragen, ein hoher Bedarf an

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

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

Mittels der hier vorliegenden Indikationserweiterung wird nun ein noch früherer Behandlungsbeginn für Patienten mit CF mit einer R117H-Mutation oder einer Gating-Mutation im CFTR-Gen ermöglicht. Dadurch kommen weitere positive Behandlungseffekte von Ivacaftor für Säuglinge ab 4 Monaten hinzu, vor allem durch das Verbessern und/oder Aufrechterhalten der Funktion der exokrinen Pankreasfunktion. Dies führt zu einer Verhinderung der pankreatogenen Maldigestion und frühzeitigen Verbesserung der Ernährungssituation, wodurch Gedeihstörungen, die sonst vor allem bei Patienten mit Gating-Mutationen manifest würden, verhindert werden. Dies wirkt sich wiederum zusätzlich positiv auf die Gesamtentwicklung und auf die Lungenfunktion aus, wodurch Verbesserungen der Lebensqualität und der Lebenserwartung, wie sie z. T. auch unter Realbedingungen mit Ivacaftor bei CF-Patienten, die überwiegend Mutationen der Klassen I-III aufwiesen, schon beobachtet wurden ([135]; siehe auch Abbildung 3-4), möglich sind.

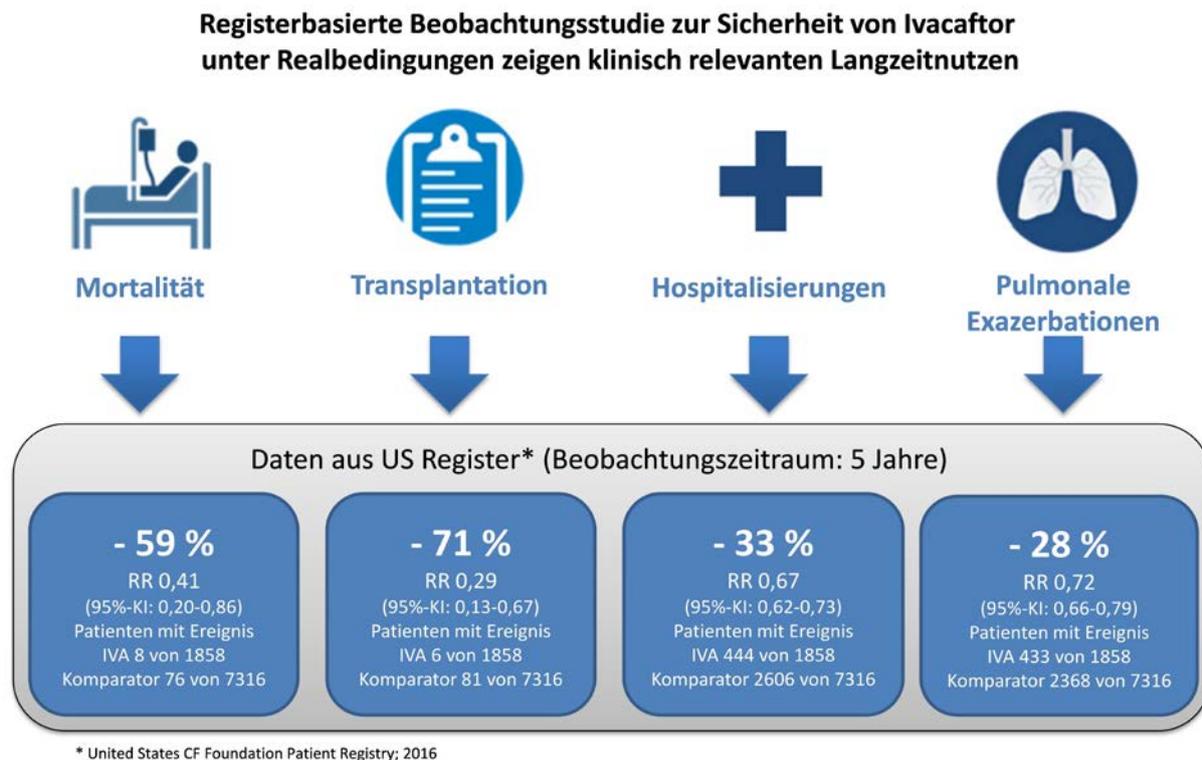


Abbildung 3-4: Ergebnisse registerbasierter Langzeitstudie zu Ivacaftor unter Realbedingungen

Quelle: modifiziert nach [136] und [137]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Daten in Abbildung 3-4 wurden im Rahmen einer durch die EMA beauftragten Post Authorisation Safety Study erhoben. Die Vorlage dieser Daten bei der EMA führte im Oktober 2018 zur Aufhebung der Überwachungsauflagen (schwarzes Dreieck) für Kalydeco®. Auch bei Patienten mit einer R117H-Mutation deuten Interimanalysen von Daten, die über jeweils drei Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden, auf einen positiven Zusammenhang zwischen einem früheren Start der Therapie und dem krankheitsmodifizierenden Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion und die Stabilisierung eines adäquaten Ernährungszustands sowie hinsichtlich der Reduktion von pulmonalen Exazerbationen hin [138].

Durch einen frühzeitigen Therapiebeginn kann Ivacaftor die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten positiv, nachhaltig beeinflussen. Somit adressiert Ivacaftor den therapeutischen Bedarf, CF-Patienten nach Diagnostizierung durch das Neugeborenen-Screening möglichst frühzeitig bestmöglich therapieren zu können.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Ivacaftor (Kalydeco[®]) als Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [85].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten mit CF ab 4 bis <6 Monaten, betrachtet.

Bisherige Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland

Eine detaillierte Angabe zur Prävalenz der CF in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen [2]. Das deutsche Mukoviszidose-Register und dessen Vorläufer, der Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose [139], wurden bereits als valide Quelle in den Nutzenbewertungen zu Tezacaftor/Ivacaftor [140, 141], Lumacaftor/Ivacaftor [57, 142, 143] und Ivacaftor [87-91, 144-146] vom G-BA anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen. Die aktuelle Quelle wurde daher für das vorliegende Dossier herangezogen.

Die Prävalenz-Angaben aus den Berichtsbänden des deutschen Mukoviszidose-Registers ab dem Berichtsjahr 2013 (erschieden 2016) unterscheiden sich deutlich von denen aus den früheren Berichtsbänden bis inklusive dem Berichtsjahr 2012 (erschieden 2013, [139]). In den früheren Auswertungen war eine erhebliche Zahl registrierter, aber hinsichtlich ihres Überlebens ungeklärter Patienten enthalten. Dies wurde mittlerweile bereinigt. Damit existiert mit der Zahl von 6.340 registrierten Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband 2018, erschienen 2019, [2]) nunmehr eine verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenzangabe. Es handelt sich dabei um die Punktprävalenz für das Jahr 2018. Diese deckt sich auch hinreichend mit der früheren Angabe der Zahl der Patienten, die mindestens einmal im Berichtsjahr 2012 in einem der CF-Zentren vorstellig wurden [139]. Diese Zahl wurde für das Berichtsjahr 2012 mit 5.111 angegeben [139] und korrespondiert damit äußerst plausibel mit der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d. h. nach der Datenbereinigung (2013 = 5.101 CF-Patienten, [2]).

Im Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2018 wird unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (6.289 Patienten) eine Anzahl von 57 R117H-Allelen aufgeführt, [2], dies entspricht 0,5% aller Allele der registrierten und genotypisierten CF-Patienten in Deutschland. Da der aktuelle Berichtsband jedoch keine genaue Aussage darüber zulässt, wie viele Patienten unter 18 Jahren eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Anzahl der homozygoten Patienten mit R117H ist nicht bekannt), in der Angabe des Berichtsbandes nur der Gesamtanteil an genotypisierten Patienten mit jener Mutation enthalten ist, und hierunter zudem auch Patienten fallen, die älter als 18 Jahre sind, besteht eine geringfügige Unsicherheit für die im weiteren Verlauf durchgeführten Herleitungen.

Von einer Gating-Mutation (Klasse III-Mutation) sind in Europa ungefähr 4% aller CF-Patienten betroffen, wobei die Prävalenz der Klasse III-Mutationen und von CF im Allgemeinen nach ethnischer Herkunft variiert [18]. Im Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2018 sind nicht alle für das vorliegende Nutzendossier in Betracht kommenden Gating-Mutationen umfasst und es finden sich keine Angaben zu der Altersverteilung bei diesen Mutationen. Daher besteht eine geringfügige Unsicherheit für die im weiteren Verlauf durchgeführten Herleitungen.

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 [147]. Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder relativ nah beieinander liegen und demgegenüber beispielsweise für Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen, hingegen für Irland mit 1:1.353 (0,74‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird [148, 149]. 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 [148, 149]. Daher ist der Angabe der Prävalenz, die für Deutschland direkt aus dem langjährig bestehenden Mukoviszidose-Register stammt, höhere Verlässlichkeit beizumessen.

Geschlechter- und Altersverteilung

Generell sind keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz bezüglich des Geschlechts bekannt. Auch die Prävalenz zeigt diesbezüglich keine relevanten Unterschiede, da die hohe Sterblichkeit nicht relevant unterschiedlich zwischen den Geschlechtern ist. Wegen der niedrigen Lebenserwartung von Patienten mit CF ist die Prävalenz bei älteren Patienten deutlich abfallend.

Dem Berichtsband 2018 können die Angaben zur Geschlechter- und Altersverteilung entnommen werden [2]. In der nachfolgenden Tabelle 3-4 wird die Altersverteilung der CF-Patienten mit dazugehörigem prozentualen Anteil angegeben.

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

Altersgruppe	Anzahl an Patienten ^a	Anteil an Patienten in %
≥18 Jahre	3.699 ^b	58,3 ^c
12-17 Jahre	938 ^c	14,8
6-11 Jahre	900 ^c	14,2
2-5 Jahre	552 ^c	8,7
<2 Jahre	254 ^c	4
4 Monate -<0,5 Jahre ^d	19 ^c	0,3
Gesamt	6.343^e	100

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

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

c: Gerundet.

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

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

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [2]

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

Aus Tabelle 3-4 kann man entnehmen, dass die Altersgruppe der Patientenpopulation (4 bis <6 Monate) im vorliegenden Anwendungsgebiet 0,3% der Gesamtzahl der im Mukoviszidose-Register aufgeführten Patienten entspricht.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen. Im Ergebnis der Analyse der Angaben für die Berichtsjahre 2014 bis 2018 aus den Berichtsbänden zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2016 und 2018, [2, 150], siehe Tabelle 3-5, bleibt jedoch ein leichter Trend für eine geringfügig steigende Prävalenz

bestehen. Dieser resultierende Trend dürfte jedoch zum Großteil aus Datenbereinigungen des deutschen Mukoviszidose-Registers und geänderter Auswertungsmethodik (im Vergleich zum Berichtsjahr 2015) resultieren sowie zu einem gewissen Anteil aus der Nachregistrierung von Patienten, die bisher nicht erfasst worden waren. Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Trend für maximal ein weiteres Berichtsjahr so fortsetzen könnte (d. h. bis zum Berichtsjahr 2019). Für die auf 2019 folgenden fünf Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden soll (die Änderungen für die nächsten fünf Jahre sollen angegeben werden, d. h. für 2020 bis 2024), wird von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret davon ausgegangen, dass die Prävalenz in der Zielpopulation für das kommende Berichtsjahr (d. h. 2019) mit ca. 4,9% pro Jahr leicht ansteigt (308 Patienten pro Jahr ermittelt aus dem [gerundeten] Anstieg der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2014 bis 2018). Danach sollten Datenbereinigungen des Mukoviszidose-Registers und eventuelle Nachregistrierungen abgeschlossen sein (diese werden sich mit dem Berichtsband für die Daten des Jahres 2019 über insgesamt fünf Jahre erstreckt haben), sodass ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen danach nicht angenommen wird. Die Prävalenz wird ab dem Jahr 2020 bis zum Jahr 2024 (Ende des hier geforderten fünfjährigen Vorhersageintervalls) daher als konstant angenommen (siehe Tabelle 3-5).

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 [151] sollte nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl führen, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch nicht generell ein Anstieg in den Patientenzahlen auftreten sollte.

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

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

Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2014^a	2015^a	2016^b	2017^b	2018^b	2019^c
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.187	5.331	5.720	6.106	6.340	6.648
Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2020^d	2021^d	2022^d	2023^d	2024^d	-
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.648	6.648	6.648	6.648	6.648	-
a: Datenstand zum 03.11.2017. b: Datenstand zum 24.09.2019. c: Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2014 bis 2018: Anstieg um 308 Patienten/Jahr (gerundet auf ganze Patientenzahl). d: Fortschreibung der extrapolierten Patientenzahl des Jahres 2019, als konstant angenommen (siehe Text). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [2, 152]						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^{a,b}
Kalydeco-Granulat zur Behandlung von Säuglingen mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	1
a: gerundet. b: 1 Patient (Patienten in der Zielpopulation) x 87,89% (Anteil der Patienten in der GKV). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Der Anteil der CF-Patienten im Mukoviszidose-Register beläuft sich auf 6.340 Patienten. Gemäß des Berichtsbandes liegt für 6.289 Patienten (d. h. 99,2%) eine Genotypisierung vor [2].

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

Die Anzahl der Säuglinge, die vier Monate oder älter sind und weniger als 5 kg Körpergewicht haben, wird als sehr gering eingeschätzt. Es kann angenommen werden, dass die Patientenanzahl in der Indikation durch die beschriebene Nahrung gut und unverzerrt geschätzt werden kann.

Im Hinblick auf die R117H-Mutation wird im Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2018 unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (6.289 Patienten) eine Anzahl von 57 R117H-Allelen aufgeführt, [2], dies entspricht 0,5% aller Allele der registrierten und genotypisierten CF-Patienten in Deutschland.

In Hinblick auf die genannten Gating-Mutationen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) lassen sich im aktuellen Berichtsband nur Zahlen zu CF-Patienten mit der Gating-Mutation G551D finden, aber keine Angaben zu Patienten, die eine der anderen Gating-Mutationen tragen. Die genannten nicht-G551D-Gating-Mutationen treten zu selten unter den genotypisierten Patienten im deutschen Mukoviszidose-Register auf, um separat aufgeführt zu werden. Im Berichtsband werden nur Mutationen aufgeführt, die mindestens mit einer absoluten Häufigkeit von 50 (<0,4%) vorkommen [2]. Für die Herleitung der Anzahl der Patienten mit einer nicht-G551D-Gating-Mutation wird daher zusätzlich der Berichtsband 2012 herangezogen. In diesem Berichtsband sind die letzten verfügbaren Angaben zu diesen Patienten im deutschen Mukoviszidose-Register zu finden [139].

Gemäß Abschnitt 3.2.3 kann in Anbetracht, dass es sich bei der CF um eine genetische Erkrankung handelt und dass sich die zunehmende Lebenserwartung der Patienten in den kommenden Jahren gegen die allgemein niedrige Geburtenrate ausgleicht, von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen werden. Demnach wird davon ausgegangen, dass sich die Anzahl der nicht-G551D-Gating-Mutationen im Verlauf von sechs Jahren (2012 bis 2018) nicht stark verändert hat und der Anteil der Patienten im Berichtsband 2012 auf die Anzahl der Patienten im aktuellen Mukoviszidose-Register aus dem Jahr 2018 angewendet werden kann.

Im Berichtsband 2012 werden unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (14.022 Allele von 7.011 Patienten) fünf mit einer der im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers untersuchten nicht-G551D-Gating-Mutationen S1251N, G178R, S549N, G1244E, S549R, G551S, S1255P oder G1349D aufgeführt [139]. Einer der Patienten ist homozygot, sodass es sich insgesamt um vier dokumentierte Fälle von Patienten mit einer nicht-G551D-Gating-Mutation handelt. Für diese Patienten ergibt sich insgesamt eine relative Häufigkeit von 0,057% (4/7.011).

Da es sich bei den vier Patienten ausschließlich um CF-Patienten mit einer S549N-Mutation handelt, ist diese Angabe im Hinblick auf die Gesamtpopulation an CF-Patienten mit einer nicht-G551D-Gating-Mutation unterschätzt. Um dennoch Patienten, die diese Mutationen tragen, in der Herleitung der Zielpopulation zu berücksichtigen, wird angenommen, dass die Mutationen zusammen betrachtet bei 0,1% der genotypisierten CF-Patienten vorkommen. Die relative Häufigkeit von 0,1% ergibt sich aus der niedrigsten Häufigkeitsangabe einer Mutation im Berichtsband 2012 (siehe Tabelle 6.7 [139]). Wie auch im aktuellen Berichtsband 2018 kommen die Mutationen einzeln zu selten vor, um separat aufgeführt zu werden.

Grundsätzlich sind die Angaben zu den relativen Häufigkeiten der nicht-G551D-Gating-Mutationen mit Unsicherheiten behaftet. Deshalb wird im Folgenden für die Herleitung der Anzahl der Patienten mit einer nicht-G551D-Gating-Mutation mit einer Spanne gerechnet. Die relative Häufigkeit von 0,057% der S549N-Mutation stellt die untere Spanne und die relative Häufigkeit von 0,1% der anderen nicht-G551D-Gating-Mutationen stellt die obere Spanne dar. Beide Angaben werden verwendet, um unter den CF-Patienten im aktuellen Berichtsband 2018 den Anteil an CF-Patienten mit nicht-G551D-Gating-Mutationen zu ermitteln.

Gemäß Angaben des Berichtsbands 2018 haben 216 der genotypisierten Patienten eine G551D-Mutation (siehe Tabelle 3-7; [2]). Unter Bezugnahme der relativen Häufigkeiten für die nicht-G551D-Gating-Mutationen aus dem Berichtsband 2012 ergeben sich innerhalb der genotypisierten Patienten für die Patienten mit einer nicht-G551D-Gating-Mutation vier bis sechs Patienten ($6.289 \cdot 0,057\%$ bzw. $6.289 \cdot 0,1\%$).

Nach Extrapolation der Anzahl der Patienten (unter Berücksichtigung des Anteils der genotypisierten Patienten) auf die Gesamtzahl der im Mukoviszidose-Register aufgeführten Patienten, ergibt sich somit für CF-Patienten mit einer R117H-Mutation oder Gating-Mutationen die Gesamtanzahl von einem Patienten in der Zielpopulation in Deutschland (siehe Tabelle 3-7). Eine Spanne liegt somit nicht vor.

Für die hier relevante Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass in diesem Altersbereich generell keine Organtransplantationen vorgenommen werden, sodass diesbezüglich keine Reduktion der bis hierher ermittelten Patientenzahlen erforderlich ist (Behandlung mit Ivacaftor wird bei Patienten mit erfolgter Organtransplantation ausdrücklich nicht empfohlen) [85, 93].

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten in der Zielpopulation im Alters- bzw. Gewichtsbereich, die gesetzlich krankenversichert sind, wird die Annahme getroffen, dass der Anteil der Personen an der Gesamtbevölkerung, die ab 4 bis <6 Monaten alt sind und ≥ 5 kg Körpergewicht haben, dem analogen Anteil an Personen, die gesetzlich krankenversichert sind, entspricht. Diese Annahme ist zur Ableitung der Patientenzahl im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Alters- bzw. Gewichtsbereichs detaillierte Verteilung der Patienten im Bereich der GKV nicht zugänglich ist.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuell verfügbaren Angabe 83.122.889 Einwohner [153]. Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 73.053.000 Versicherte [154].

Unter Anwendung des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung Deutschlands (87,89% [153, 154]) ergibt sich eine (aufgerundete) Prävalenz von einem GKV-Patienten mit einer R117H-Mutation bzw. einer Gating-Mutation in der Zielpopulation für Deutschland. Der Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-7 dargestellt.

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

Rechenschritt	Ergebnis
Anzahl der Patienten mit CF im Mukoviszidose-Register	6.340
Anzahl der Patienten mit CF im Mukoviszidose-Register mit Genotypisierung	6.289
Anzahl der Patienten mit CF im Berichtsband mit einer R117H-CFTR-Mutation an allen genotypisierten Patienten im Mukoviszidose-Register	57
Anzahl der Patienten mit CF im Berichtsband mit einer G551D Gating-Mutation im CFTR-Gen an allen genotypisierten Patienten im Mukoviszidose-Register ^a	216
Anzahl der Patienten mit CF im Berichtsband mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R an allen genotypisierten Patienten im Mukoviszidose-Register ^a	4-6 ^b
Anzahl der Patienten mit CF im Berichtsband mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R an allen genotypisierten Patienten im Mukoviszidose-Register	220-222 ^b
Anzahl der Patienten mit CF im Berichtsband mit einer R117H-CFTR-Mutation oder einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	277-279
Anzahl der Patienten mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, bei denen eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen vorliegt: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R an allen genotypisierten Patienten im Mukoviszidose-Register (0,3% x 277 bzw. 279 Patienten) ^c	1 (0,3%)
Davon 87,89% GKV-Versicherte ^d	1 ^b
<p>a: Bezüglich der zum Anwendungsgebiet H gehörigen Gating-Mutationen sind im Berichtsband nur die Häufigkeiten der Allele mit der G551D-Mutation numerisch aufgeführt [2]. Alle anderen Mutationen im Anwendungsgebiet H kommen demnach zu selten vor, um dort separat aufgeführt zu werden. Die Angaben zu den nicht-G551D-Gating-Mutationen ergeben sich aus den relativen Häufigkeiten der Mutationen im Berichtsband 2012 (0,057%-0,1%) sowie aus dem Anteil der Patienten mit CF im Mukoviszidose-Register im aktuellen Berichtsband 2018 (6.289*0,057% bzw. 6.289*0,1%) [2, 139].</p> <p>b: Gerundet</p> <p>c: Ausgehend von dem Anteil der Patienten im Alter ab 4 bis <6 Monaten, abgelesen mit 0,3% anhand der Abbildung 2 [2].</p> <p>d: Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen im Alter ab 4 bis <6 Monaten an der Gesamtbevölkerung identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten im Alter ab 4 bis <6 Monaten an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) [153, 154].</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [2, 139, 153, 154]</p>	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kalydeco-Granulat zur Behandlung von Säuglingen mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	nicht quantifizierbar	1
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Quellen für die Beschreibung der Erkrankung sind mittels einer Handrecherche im September 2020 zu der Krankheit ermittelt worden. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen.

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

Die Berechnungen zur Epidemiologie wurden in Excel durchgeführt [155].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk D, Schubert-Zsilavecz M. Repairing mutated proteins - development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8:691-708.
2. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
3. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8:50-9.
4. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245(4922):1066-73.
5. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
6. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem.* 2008:91-120.
7. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
8. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, (Hrsg.). *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2008. S. 593-604.
9. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature.* 1993;362:160-4.
10. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMDB). CFMDB Statistics. 2020. Verfügbar unter: <http://genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 13.10.2020]
11. US Cystic Fibrosis (CF) Foundation JHU, The Hospital for Sick Children. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) Database. 2020. (05.02.2020). Verfügbar unter: https://cftr2.org/mutations_history. [Zugriff am: 05.09.2020]
12. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
13. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67:117-33.
14. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013;1:158-63.
15. Bompadre SG, Li M, Hwang TC. Mechanism of G551D-CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) potentiation by a high affinity ATP analog. *J Biol Chem.* 2008;283:5364-9.
16. Hwang TC, Sheppard DN. Gating of the CFTR Cl⁻ channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerisation. *J Physiol.* 2009;587:2151-61.
17. Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med.* 1998;19:443-58, .
18. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014;13:403-9.

19. Kim SJ, Skach WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Front Pharmacol.* 2012;3:201.
20. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006;130:1441-7.
21. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med.* 2007;28:279-88.
22. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2003;361:1671-6.
23. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros.* 2015;14(5):580-6.
24. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K, (Hrsg.). *Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)* 2000. S. 173-94.
25. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162:808-12 e1.
26. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics.* 2001;107:1-13.
27. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:161-6.
28. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:578-85.
29. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993;341:1065-9.
30. van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13:265-70.
31. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax.* 2012;67(6):509-16.
32. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology.* 2014;19(6):792-9.
33. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):956-65.
34. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1:148-57.
35. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155:623-8 e1.
36. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax.* 2013;68(7):643-51.

37. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62:360-7.
38. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:158-64.
39. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:91-100.
40. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153:345-52.
41. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1550-5.
42. 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.
43. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54:769-75; discussion 75-6.
44. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:1-6.
45. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1992;120:533-40.
46. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19:387-94.
47. Peterson ML, Jacobs DR, Jr., Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003;112:588-92.
48. Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daines C, Acton JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116:1442-50.
49. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162:530-5 e1.
50. Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:648-55.
51. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000;137:374-80.
52. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56:746-50.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff:

- Ivacaftor. 2012. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. [Zugriff am: 14.09.2020]
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ivacaftor (erweiterte Anwendungsgebiete). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1284/Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-nAWG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-621/Ivacaftor%20nAWG_Nutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
56. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:75-81.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
58. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 E - Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019.
59. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie "Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie". 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-0241_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf. [Zugriff am: 13.09.2020]
60. Muhlebach MS, Clancy JP, Heltshe SL, Ziady A, Kelley T, Accurso F, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):714-23.
61. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
62. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1992-2001.
63. Stauer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. Cystic fibrosis related liver disease - another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*. 2014;15:13529-49.
64. Hauber HP, Reinhardt D, Pforte A. Epidemiologie der CF-Erkrankung In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M, (Hrsg.). Cystische Fibrose 2001. S. 255-61.
65. Chen H, Ruan YC, Xu WM, Chen J, Chan HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2012;18:703-13.

66. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol.* 1999;29:138-42.
67. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:529-36.
68. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology.* 1999;30:1151-8.
69. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2009;86:1-7.
70. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
71. Moss R, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Morgan W, Pasta MS, et al. Long-term Rates of Lung Function Decline in Patients With CF and the R117H or Homozygous F508del-CFTR Gene Mutation 2015.
72. Wagener MD, Sawicki G, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Moss R, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H-CFTR Gene Mutation 2015.
73. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, Sawicki GS, McKone EF, Goss CH, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. *J Cyst Fibros.* 2018;17(4):503-10.
74. O'Sullivan AK, Millar S, Pasta D, Sawicki GS, Wagener J. Burden of illness in CF patients with an R117H CFTR gene mutation. *Cystic Fibrosis Conference.* 2015.
75. O'Sullivan BP, Zwerdling RG, Dorkin HL, Comeau AM, Parad R. Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the DeltaF508/R117H-7T genotype. *Pediatrics.* 2006;118(3):1260-5.
76. Bompadre SG, Sohma Y, Li M, Hwang TC. G551D and G1349D, two CF-associated mutations in the signature sequences of CFTR, exhibit distinct gating defects. *J Gen Physiol.* 2007;129:285-98.
77. De Boeck K, Zolin A. Year to year change in FEV(1) in patients with cystic fibrosis and different mutation classes. *J Cyst Fibros.* 2017;16(2):239-45.
78. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg.* 2012;47(4):772-81.
79. Bodewes FA, Verkade HJ, Taminiau JA, Borowitz D, Wilschanski M, Working group Cystic F, et al. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. *J Cyst Fibros.* 2015;14(2):169-77.
80. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5(2):71-6.
81. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res.* 1986;20(3):209-13.
82. Sarles J, Barthelémy S, Ferec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(2):F118-22.
83. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
84. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):69-74.

85. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand 2020.
86. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. BMJ. 2007;335:1255-9.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12- < 24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.10.2020]
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.10.2020]
93. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. Stand: August 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527>. [Zugriff am: 30.09.2020]
94. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011. Verfügbar unter:

- https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf. [Zugriff am: 29.09.2020]
95. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition. 2017. (07.06.2019). Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>. [Zugriff am: 01.09.2020]
 96. 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.
 97. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med. 1994;331:637-42.
 98. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:921-8.
 99. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa. 2013. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-0221_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 29.09.2020.]
 100. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr. 2001;139:813-20.
 101. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD001127.
 102. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). Arzneimitteltherapie. 2013;31:80-8.
 103. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N Engl J Med. 2006;354:241-50.
 104. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. Curr Opin Pulm Med. 2008;14:567-73.
 105. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. Jama. 2010;303:1707-15.
 106. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. Annals of the American Thoracic Society. 2018;15(No. 3):271-80.
 107. Konstan MW, VanDevanter DR, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Morgan WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. Pediatr Pulmonol. 2010;45:1167-72.
 108. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-74.

109. Pharmaxis Chiesi. Fachinformation Bronchitol 40 mg. Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. Stand: April 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014002>. [Zugriff am: 12.09.2020]
110. Pharmaxis Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Aridol Pulver zur Inhalation (Mannitol). Stand: Mai 2010. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013151>. [Zugriff am: 12.09.2020]
111. Roche Pharma AG. Fachinformation Pulmozyme®. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006640>. [Zugriff am: 11.09.2020]
112. Zambon GmbH. Fluimucil Kindersaft 2 %. Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020291>. [Zugriff am: 12.09.2020]
113. ratiopharm GmbH. Fachinformation Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat. Stand: September 2015. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008870>. [Zugriff am: 12.09.2020]
114. ELPEN Pharma GmbH. Fachinformation Fluticasonpropionat Elpen. Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022815>. [Zugriff am: 12.09.2020]
115. ratiopharm GmbH. Fachinformation Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol. Stand: Mai 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001546>. [Zugriff am: 12.09.2020]
116. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121:64-72.
117. Yi MS, Tsevat J, Wilmott RW, Kotagal UR, Britto MT. The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference? *J Pediatr*. 2004;144:711-8.
118. Cheney J, Vidmar S, Gailer N, Wainwright C, Douglas TA. Health-related quality-of-life in children with cystic fibrosis aged 5-years and associations with health outcomes. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020.
119. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;46(1):36-44.
120. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:582-8.
121. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:784-92.
122. Zupanic MV, Skerjanc A. Cystic fibrosis and career counselling. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(4):279-84.
123. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
124. Canadian Cystic Fibrosis Registry. The Canadian Cystic Fibrosis Registry - 2018 Annual Data Report. 2019. (23.07.2019). Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/RegistryReport2018/2018RegistryAnnualDataReport.pdf>. [Zugriff am: 23.09.2020]
125. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 Patient Registry Annual Data Report. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. [Zugriff am: 23.09.2020]

126. UK Cystic Fibrosis Registry. Cystic Fibrosis strength in numbers. UK Cystic Fibrosis Registry, Annual Data Report 2017. 2018. (23.09.2020). Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/registryreports>. [Zugriff am: 23.09.2020]
127. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
128. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S37-41.
129. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S57-63.
130. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics.* 2012;129(2):e348-55.
131. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the UKCFD. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S42-6.
132. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(5):342-9.
133. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0082. 2020.
134. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff: Ivacaftor (D-500) Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 21. April 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf. [Zugriff am: 10.09.2020]
135. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax.* 2018;0:1-10.
136. Volkova N, Evans J, Higgins M, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Real-world outcomes in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: 2016 US and UK CF registry analyses. 2018.
137. Higgins M, Volkova N, Moy K, Marshall BC, Bilton D. Real-World Outcomes Among Patients with Cystic Fibrosis Treated with Ivacaftor: 2012-2016 Experience. *Pulm Ther.* 2020;6(1):141-9.
138. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis 2 Report. Study VX15-770-122. A Study in US Cystic Fibrosis Patients With the R117H-CFTR Mutation to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco, Including Patients <18 Years of Age, Combining Data Captured in the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry From an Interventional Cohort and a Non-interventional Cohort. V.1.0 (13 December). 2019.

139. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut, 2013.
140. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor, vom 16. Mai 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5745/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
141. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. €Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
142. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
143. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
144. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
145. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
146. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation), vom 20. Februar. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf.

- [ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/#beschluesse](https://www.bmi.bund.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/#beschluesse). [Zugriff am: 14.09.2020]
147. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0020. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
 148. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. *J Cyst Fibros.* 2011;10 Suppl 2:S7-S15.
 149. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):450-3.
 150. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
 151. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1998/Kinder-RL_2019-11-14_iK-2019-12-19.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
 152. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
 153. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.06.2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 25.09.2020]
 154. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF20 Bund Stand: Juli. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf. [Zugriff am: 25.09.2020]
 155. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Berechnungen zur Epidemiologie. 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 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 (Kalydeco®) 25 mg Granulat	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	oral: 2-mal täglich einen Beutel mit 25 mg Ivacaftor	kontinuierlich	365
zVT				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: [1]</p>				

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

Behandlungsmodus von Ivacaftor

Laut der Fachinformation von Kalydeco®-Granulat im Beutel bestehen für Patienten ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ab 5 kg folgende Anwendungshinweise [1]:

Patienten mit einem Körpergewicht ab 5 kg Körpergewicht

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

Behandlungsmodi für die zVT (BSC)

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde BSC als zVT benannt (Abschnitt 3.1.1). Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar. Mukolytische Medikamente verringern die Viskosität des Bronchialsekrets. Bronchodilatoren erweitern die Atemwege und entzündungshemmende Präparate helfen bei der Therapie von CF-Patienten mit Asthma. Die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (3-7% Natriumchlorid; NaCl) löst den Schleim in den unteren Atemwegen. Chronisch auftretende Keimbeseidlung und daraus resultierende Infektionen werden mit Antibiotika behandelt. Bei vielen CF-Patienten besteht zudem eine Insuffizienz der exokrinen Pankreasfunktion, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Neben den medikamentösen Therapien werden auch physiotherapeutische Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion angewendet. Zudem wird Untergewicht oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden ebenfalls dauerhaft über das ganze Jahr hin angewandt. Bei den zuvor genannten Therapieoptionen ist zu beachten, dass manche Medikamente erst ab einem Alter von 6 Jahren angewandt werden sollen. Da die BSC patientenindividuell unterschiedlich ist, können in diesem und in den folgenden Abschnitten nur beispielhaft repräsentative Medikamente angegeben werden.

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

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

Art der Medikation	Wirkstoff
Antibiotika	Colistin
	Tobramycin
Hypertone Kochsalzlösung	Natriumchlorid
Verdauungsenzym	Pankreatin

Tabelle 3-11 zeigt eine repräsentative Auswahl verschiedener bei CF-Patienten kontinuierlich angewendeter Medikamente zusammen mit ihren Behandlungsmodi.

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

Wirkstoff	Bezeichnung des im Rahmen der Best Supportive Care verwendeten Präparats	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus
Colistin	COLISTIN CF	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	oral (Vernebler), kontinuierlich, täglich 2-3-mal
Natriumchlorid hyperton	NATRIUMCHLORID 3%	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2-4-mal
Pankreatin	PANGROL 20.000®	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	oral, kontinuierlich, 1-2 Kapseln pro Mahlzeit ^a
Tobramycin	GERNEBCIN	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2-mal
<p>a: Diese Angabe bezieht sich auf drei Mahlzeiten am Tag, auch wenn Säuglinge in der Regel weitere Mahlzeiten zu sich nehmen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [2-5]</p>			

Die Angaben und Informationen zu den Medikamenten, die zur Behandlung der CF im Rahmen der BSC herangezogen werden, wurden den entsprechenden Fachinformationen bzw. Gebrauchsanweisungen entnommen [2-5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg Granulat	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥5 kg, die eine R117H- CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR- Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	oral: 2-mal täglich einen Beutel mit 25 mg Ivacaftor	365
zVT			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1]</p>			

Ivacaftor

Die CF ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit chronischen Symptomen, die bis heute mit keinem bestehenden Therapieansatz heilbar ist. Im Gegensatz zu den bis dato auf dem Markt verfügbaren Medikamenten für dieses Anwendungsgebiet setzt Ivacaftor an der Ursache der Erkrankung an – dem aufgrund einer Mutation bestehenden Defekt des CFTR-Proteins. Diese Behandlungsstrategie ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert primär die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteinkanals. Dennoch stellt die Behandlung mit Ivacaftor keine Heilung der CF dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime (Tabelle 3-12).

zVT

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Colistin (COLISTIN CF)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	oral (Vernebler), kontinuierlich, täglich 2-3-mal	365
Natriumchlorid hyperton (NATRIUMCHLORID-Lösung 3%)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2-4-mal	365

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Pankreatin (PANGROL 20.000®)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	oral, kontinuierlich, 1-2 Tabletten pro Mahlzeit ^a	365
Tobramycin (GERNEBCIN)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	oral (Inhalation), kontinuierlich, täglich 2-mal	365
<p>a: Diese Angabe bezieht sich auf drei Mahlzeiten am Tag, auch wenn Säuglinge in der Regel weitere Mahlzeiten zu sich nehmen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [2-5]</p>			

Die Informationen zu den Behandlungsmodi der für die zweckmäßige Vergleichstherapie beispielhaften Therapien wurden den entsprechenden Fachinformationen und Gebrauchsanweisungen entnommen. Es handelt sich dabei um Medikamente zur kontinuierlichen Einnahme.

Tabelle 3-13 zeigt die verschiedenen angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit der empfohlenen Behandlungsdauer. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus der jeweiligen Fachinformation stark abweichen. Es bleibt zu beachten, dass es keine einheitliche Definition von BSC gibt. In vorhergehenden Verfahren führte der G-BA wiederholt aus, dass *„sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel [...] durchzuführenden Best-Supportive-Care nicht regelhaft von der im Rahmen der ZVT anzuwendenden Best-Supportive Care unterscheiden“*, sodass *„die Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care“* entfallen können [6].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg Granulat	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	365	1 Beutel à 25 mg	Tagesdosis laut Fachinformation: 50 mg (2 x 25 mg) Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage x 50 mg Ivacaftor ➔ 18.250 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zVT				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Ivacaftor

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für die Behandlung mit Ivacaftor ergibt sich aus den Angaben der Fachinformation für Kalydeco® und wird in Milligramm in Tabelle 3-14 dargestellt [1].

zVT

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Colistin (COLISTIN CF)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	365	2-3 x 1-2 Millionen I.E. (2-6 Mio. I.E.)	365 x 2-6 Mio. I.E. = 730 Mio.-2,190 Mrd. I.E. pro Jahr
Natriumchlorid hyperton (NATRIUMCHLORID-Lösung 3%)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	365	2-4 x 4 ml	365 x 8-16 ml = 2,92-5,84 l pro Jahr
Pankreatin (PANGROL 20.000 [®])	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem	365	1-2 x 160,00-222,22 mg	365 x (3-6 x 160,00-222,22 mg) = 175,2-486,66 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R			
Tobramycin (GERNEBCIN)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR- Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	365	2 x 80 mg	365 x 160 mg = 58,4 g pro Jahr
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [2-5]</p>				

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [2-5].

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg Granulat	16.432,12 (56 Beutel à 25 mg)	15.492,49 [1,77; 937,86] ^{a,b}
zVT		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V. b: Die Berechnungen der Kosten wurden mit Microsoft Excel 2013 vorgenommen und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]. Stand der Lauer-Steuer: 15.09.2020		

Genereller Hinweis: Im Rahmen des Konjunkturpaketes der Bundesregierung hat das Bundeskabinett die befristete Senkung der Mehrwertsteuer beschlossen. Demnach soll die Mehrwertsteuer im befristeten Zeitraum von 01.07.2020 bis 31.12.2020 von 19% auf 16% 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% herangezogen. Auf eine Verwendung des temporären Mehrwertsteuersatzes von 16% wird verzichtet, da dieser zum Zeitpunkt des G-BA Beschlusses nicht mehr relevant sein wird.

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

Ivacaftor

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

Somit ergeben sich für eine Packung Kalydeco® (56 Beutel à 25 mg, Ivacaftor) Kosten für die GKV in Höhe von 15.492,49 €

zVT

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Colistin (COLISTIN CF, Teva)	894,08 (56 Fl. Pulv. à 80 mg [1.000.000 I.E.])	852,17 (1,77 ^a ; 41,91 ^b)
Hypertone Natriumchlorid- Lösung (NATRIUMCHLORID- Lösung 3%, Penta)	41,53 (60 Ampullen à 4 ml)	41,53
Pankreatin (PANGROL 20.000 [®] , Berlin-Chemie)	43,27 ^c (200 msr. Tabletten. à 160 mg-222,22 mg = 20.000 Ph. Eur.-E.)	41,11 (2,16 ^a)
Tobramycin (GERNEBCIN [®] , Infectopharm)	775,29 (60 Ampullen à 80 mg)	703,29 (1,77 ^a ; 70,23 ^b)
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 c: Festbetrag (Stufe I) für PANGROL: 43,27 € Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [2-5] Stand der Lauer-Tab: 15.09.2020		

BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer und damit auch Kosten erheblich variieren kann. Dies bestätigen auch die vorliegenden G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet der CF, in der die Kosten als patientenindividuell ausgewiesen werden [8-10]. In Abschnitt 3.3.3 werden zwar die Kosten für einzelne Medikamente ausgewiesen, für die Darstellung der Jahrestherapiekosten der BSC in Abschnitt 3.3.5 wird jedoch auf Durchschnittskosten bzw. Spannen von Durchschnittskosten aus der Literatur zurückgegriffen, allgemein der Darstellung des G-BA als patientenindividuell jedoch gefolgt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg Granulat	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	keine notwendigen GKV-Leistungen erforderlich		
zVT				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]				

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

Ivacaftor

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

zVT

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Ivacaftor

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

zVT

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg Granulat	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥5 kg, die eine R117H- CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR- Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	keine notwendigen GKV-Leistungen erforderlich	
zVT			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]			

Ivacaftor

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

zVT

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr

getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor (Kalydeco®) 25 mg Granulat	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	201.955,67	keine	keine	201.955,67
zVT					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
a: Die Berechnungen der Kosten wurden mit Microsoft Excel 2013 vorgenommen und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]					

Ivacaftor

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

zVT

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Colistin (COLISTIN CF)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	11.108,64-33.325,93
Natriumchlorid hyperton (NATRIUMCHLORID-Lösung 3%)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	505,24-1.010,49
Pankreatin (PANGROL 20.000®)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	225,08-450,15
Tobramycin (GERNEBCIN)	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	8.556,63
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [2-5]		

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

In einer Studie von Eidt-Koch et al. (2010) wurden für sieben ambulante Praxen in Deutschland im Jahr 2006 Jahresgesamtkosten der medikamentösen Behandlung der CF in Höhe von durchschnittlich 21.603 € pro Patient ermittelt [11]. Einer Studie von Baltin et al. (2010) zufolge ergeben sich jährliche Gesamtkosten der ambulanten medikamentösen CF-Behandlung inklusive der Therapie mit Antibiotika von 21.782 € erhoben anhand von 124 CF-Patienten am Universitätsklinikum Frankfurt aus dem Jahr 2007 [12]. Die höchsten ambulanten, medikamentösen Jahrestherapiekosten in Höhe von durchschnittlich 31.667 € wurden von Heimeshoff et al. (2012) für 158 Patienten aus dem Jahr 2004 an der Charité in Berlin identifiziert [13]. 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 6 und 11 Jahren signifikant größere Gesundheitsausgaben als gesunde Kinder in dem Alter. Konkret wurde gezeigt, dass Kinder mit CF eine 40-fach höhere jährliche Hospitalisierungsrate aufweisen und längere Krankenhausaufenthalte haben. Darüber hinaus wurde für Kinder mit CF eine signifikant höhere jährliche Rate an ambulanten Arztbesuchen ausgewiesen [14, 15].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeit steht für Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einer R117H- -Mutation oder einer Gating-Mutation im CFTR-Gen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass sukzessive alle in Frage kommende Patienten behandelt wurden bzw. werden könnten.

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

Therapieabbrüche traten in der zugrunde gelegten Studie VX15-770-124 im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht auf und können somit vernachlässigt werden. Weder in Part A, Kohorte 3 noch in Part B, Kohorte 7 traten Unerwünschte Ereignisse auf, die zu einer Unterbrechung der Therapie oder zu einem dauerhaften Therapieabbruch führten.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Sämtliche in Abschnitt 3.3 getroffenen Aussagen zu Ivacaftor wurden den Fachinformationen bzw. Gebrauchsanweisungen entnommen [1-5].

Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2020) und der Fachinformation zu Ivacaftor wurden herangezogen, um folgende Informationen über die Behandlung mit Ivacaftor zu ermitteln:

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

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Excel [16].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand 2020.
2. Berlin-Chemie AG. Fachinformation zu Pangrol® 20 000. Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de>. [Zugriff am: 14.09.2020]
3. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation zu GERNEBCIN 40 mg/1 ml GERNEBCIN 80 mg/2 ml. Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012932>. [Zugriff am: 11.09.2020]
4. Penta Arzneimittel GmbH. Natriumchlorid-Lösung 3% zur Inhalation. Stand: September 2017. Verfügbar unter: https://www.penta-arzneimittel.de/fileadmin/user_upload/packungsbeilagen/Gebrauchsinformation_Natriumchlorid-Loesung_3_220524.01.pdf. [Zugriff am: 11.09.2020]
5. TEVA GmbH. Fachinformation zu Colistin CF 1 Million I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. Stand: Mai 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009347>. [Zugriff am: 14.09.2020]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Regorafenib. 2014. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2750/2014-03-20_AM-RL-XII_Regorafenib_2013-10-01-D-077_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
7. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 22. März 2020 (BGBl. I S. 608) geändert worden ist. 2020. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. €Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
 11. Eidt-Koch D, Wagner TOF, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg JM. Outpatient medication costs of patients with cystic fibrosis in Germany. *Applied health economics and health policy*. 2010;8(2):111-8.
 12. Baltin CTH, Smaczny C, Wagner TO. Medikamentöse Behandlung von Mukoviszidose – Kostenstruktur und Einsparpotenzial der ambulanten Behandlung. *Medizinische Klinik*. 2010;105(12):887-900.
 13. 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.
 14. Rubin J, Bonafede M, Sikirica S, Limone B, Adolph N, M K. Burden of illness in school-aged patients with cystic fibrosis (CF) in the United States (abstract). Presented at British Thoracic Society Winter Meeting. 2016.
 15. Rubin J, Bonafede M, Sikirica S, Limone B, Adolph N, M K. Burden of illness in school-aged patients with cystic fibrosis in the United States (poster). Presented at British Thoracic Society Winter Meeting. 2016.
 16. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation zu Kalydeco®. Diese enthält Angaben zur Monotherapie mit Ivacaftor. Im Folgenden werden Angaben zum vorliegenden Anwendungsgebiet, Monotherapie mit Kalydeco® für Patienten, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, dargestellt.

Kalydeco-Granulat

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Säuglinge ab 4 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 3-23 zu behandeln.

Tabelle 3-23: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 4 Monaten

Alter	Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
4 Monate bis weniger als 6 Monate	≥5 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
6 Monate und älter	≥ 5 kg bis <7 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
	≥7 kg bis <14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
	≥14 kg bis <25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
	≥25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Kalydeco-Tabletten	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter ab 6 Monaten ist die Ivacaftor-Dosis auf einen Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis <7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis <14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis <25 kg) zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter ab 6 Monaten ist die Ivacaftor-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Aufgrund von Schwankungen bei der Reifung der Cytochrom (CYP)-Enzyme, die an der Metabolisierung von Ivacaftor beteiligt sind, wird eine gleichzeitige Behandlung mit Ivacaftor und mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter von 4 Monaten bis unter 6 Monaten nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen der Behandlung übersteigt die Risiken. In

solchen Fällen beträgt die empfohlene Dosis einen Beutel mit 25 mg Granulat zweimal wöchentlich oder weniger häufig (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten ab 6 Monaten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 6 Monaten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von einem Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis <7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis <14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis <25 kg) einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Ivacaftor bei Patienten ab 6 Monaten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung von Ivacaftor bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis jeden zweiten Tag anzuwenden. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Aufgrund von Schwankungen bei der Reifung der Cytochrom (CYP)-Enzyme, die an der Metabolisierung von Ivacaftor beteiligt sind, wird eine Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion im Alter von 4 Monaten bis unter 6 Monaten nicht empfohlen, es sei denn der Nutzen der Behandlung übersteigt die Risiken. In solchen Fällen beträgt die empfohlene Dosis einen Beutel (Ivacaftor 25 mg) einmal täglich oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern unter 4 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 7 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*- oder *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III) oder *G970R*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken

überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Für mit Ivacaftor behandelte Säuglinge im Alter von 4 bis unter 12 Monaten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Sicherheitsdaten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Patienten nach Organtransplantation

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor deutlich vermindert, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust von Ivacaftor führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor erhöht. Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation). Für Säuglinge im Alter von 4 bis unter 12 Monaten, die mit Ivacaftor und mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, liegen keine Sicherheitsdaten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor 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 beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.

Lactosegehalt

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

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-Glycoprotein (P-gp) und ein potenzieller Inhibitor von CYP2C9. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Ivacaftor kein Substrat für P-gp ist.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (Fläche unter der Kurve, [AUC]) um 89 %, und die Abnahme von Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1, M1) war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung von Ivacaftor mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eine Dosisanpassung von Ivacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen.

CYP3A-Inhibitoren

Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als AUC) um das 8,5-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird eine Reduktion der Ivacaftor-Dosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

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

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

Wechselwirkungspotenzial von Ivacaftor mit Transportern

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ivacaftor kein Substrat von Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1 oder OATP1B3 ist. Ivacaftor und seine Metaboliten sind *in vitro*

Substrate des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Aufgrund seiner hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit für eine intakte Ausscheidung ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren zu einer Veränderung der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor und M1-IVA führt, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind.

Ciprofloxacin

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

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden

Die Gabe von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP2C9 und/oder P-gp und/oder CYP3A sind, erhöhen, wodurch deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen sich verstärken oder länger andauern können.

CYP2C9-Substrate

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

Digoxin und andere P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem 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 kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin oder anderen P-gp-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt.

CYP3A-Substrate

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

Hormonelle Kontrazeptiva

Ivacaftor wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Daher ist bei oralen Kontrazeptiva keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Ivacaftor steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen supportiven Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalparameter, Leberfunktionstests und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

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

Es bestehen keine Abweichungen zu den zuvor genannten Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

Risk-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-24: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Langzeit-Wirksamkeitsstudie zum Vergleich der Krankheitsprogression bei Kindern mit CF (Mukoviszidose), die eine definierte CFTR-Gating-Mutation aufweisen und bei Beginn der Kalydeco-Behandlung 2 bis 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer altersparallelisierten Kohorte von Kindern mit CF, die nie mit Kalydeco behandelt wurden.	Interimanalyse 1: 12/2017 Interimanalyse 2: 12/2019 Interimanalyse 3: 12/2021 Abschließender Bericht: 12/2023
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige mögliche Risiken		
Hepatotoxizität	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u>Auswirkungen auf Leberfunktionstests</u> Mäßige Transaminasenanstiege (ALT oder AST) sind bei CF-Patienten häufig. Erhöhte Transaminasenwerte wurden bei manchen Patienten beobachtet, die Ivacaftor als Monotherapie erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit</p>	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen durch Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. Bei signifikanten Anstiegen der Transaminasewerte (z. B. bei Patienten mit ALT oder AST >5-fach über dem oberen Normalwert (ULN) oder ALT oder AST >3-fach über dem oberen Normalwert mit Bilirubin >2-fach über dem ULN) ist die Behandlung abzusetzen und es sind engmaschige Laborwertkontrollen durchzuführen, bis sich die abnormalen Werte zurückgebildet haben. Nach Rückbildung der Transaminasenanstiege sind der Nutzen und die Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></p> <p>Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Für mit Ivacaftor behandelte Säuglinge im Alter von 4 bis unter 12 Monaten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Sicherheitsdaten vor.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p><u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Transaminasenanstiege</i></p> <p>Während der 48-wöchigen placebokontrollierten Studien 1 und 2 bei Patienten ab 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasewerte (ALT oder AST) von >8, >5 oder >3 × ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 3,7 %, 3,7 % bzw. 8,3 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,0 %, 1,9 % bzw. 8,7 %.</p> <p>Zwei Patienten, je einer unter Placebo und Ivacaftor, setzten die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen, jeweils auf >8 × ULN, dauerhaft ab. Bei keinem der mit Ivacaftor behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf >3 × ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf >1,5 × ULN. Bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bildeten sich die meisten Transaminasenanstiege auf bis zu 5 × ULN ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Bei den meisten Patienten mit Transaminasenanstiegen auf 5 × ULN wurde die Ivacaftor-Gabe unterbrochen. In allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und anschließend wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Tabelle 3 der Fachinformation zeigt die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST), die in den Studien 2, 5 und 6 (Patienten von 6 Jahren bis unter 12 Jahren), in Studie 7 (Patienten von 2 Jahren bis unter 6 Jahren) sowie in Studie 8 (Patienten von 6 Monaten bis unter 24 Monaten) beobachtet wurden. Die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen war in den placebokontrollierten</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung																														
	<p>Studien für die Ivacaftor-Behandlung mit 15,0% und für Placebo mit 14,6% vergleichbar. Bei allen Patientengruppen kehrten die maximalen Leberfunktionswertanstiege nach einer Behandlungsunterbrechung wieder zum Ausgangsniveau zurück, und in fast allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und später wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Fälle mit positiver Rechallenge (Wiederauftreten des Transaminasenanstiegs nach Reexposition) wurden beobachtet. In Studie 7 wurde Ivacaftor bei einem Patienten dauerhaft abgesetzt. In Studie 8 zeigte in beiden Kohorten kein Patient einen Anstieg des Gesamtbilirubins oder setzte die Ivacaftor-Behandlung wegen erhöhter Transaminasenwerte ab (siehe Abschnitt 4.4 zur Behandlung erhöhter Transaminasen).</p> <p>Tabelle 3 der Fachinformation: Transaminasenanstiege bei Patienten im Alter von 4 Monaten bis <12 Jahren unter Ivacaftor als Monotherapie</p> <table border="1" data-bbox="480 1003 1112 1489"> <thead> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>% Patienten mit >3 x ULN</th> <th>% Patienten mit >5 x ULN</th> <th>% Patienten mit >8 x ULN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 bis <12 Jahre</td> <td>40</td> <td>15,0% (6)</td> <td>2,5% (1)</td> <td>2,5 % (1)</td> </tr> <tr> <td>2 bis <6 Jahre</td> <td>34</td> <td>14,7% (5)</td> <td>14,7% (5)</td> <td>14,7% (5)</td> </tr> <tr> <td>12 bis <24 Monate</td> <td>18</td> <td>27,8% (5)</td> <td>11,1% (2)</td> <td>11,1% (2)</td> </tr> <tr> <td>6 bis <12 Monate</td> <td>11</td> <td>9,1% (1)</td> <td>0,0% (0)</td> <td>0,0% (0)</td> </tr> <tr> <td>4 bis <6 Monate</td> <td>6</td> <td>0,0% (0)</td> <td>0,0% (0)</td> <td>0,0% (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>		n	% Patienten mit >3 x ULN	% Patienten mit >5 x ULN	% Patienten mit >8 x ULN	6 bis <12 Jahre	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5 % (1)	2 bis <6 Jahre	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)	12 bis <24 Monate	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)	6 bis <12 Monate	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	4 bis <6 Monate	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	
	n	% Patienten mit >3 x ULN	% Patienten mit >5 x ULN	% Patienten mit >8 x ULN																												
6 bis <12 Jahre	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5 % (1)																												
2 bis <6 Jahre	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)																												
12 bis <24 Monate	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)																												
6 bis <12 Monate	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)																												
4 bis <6 Monate	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)																												
Kinder und Jugendliche	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u>Katarakte</u> Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung/Katarakten ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die</p>	nicht zutreffend																														

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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Begleitbehandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren zusammen mit Ivacaftor</p>	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u></p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p><i>Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren</i></p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter ab 6 Monaten ist die Ivacaftor-Dosis auf einen Beutel ((25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis <7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis <14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis <25 kg) zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter ab 6 Monaten ist die Ivacaftor-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).</p> <p>Aufgrund von Schwankungen bei der Reifung der Cytochrom (CYP)-Enzyme, die an der Metabolisierung von Ivacaftor beteiligt sind, wird eine gleichzeitige Behandlung mit Ivacaftor und mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter von 4 Monaten bis unter 6 Monaten nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen der Behandlung übersteigt die Risiken. In solchen Fällen beträgt die empfohlene Dosis einen Beutel mit 25 mg Granulat zweimal wöchentlich oder weniger häufig (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p><u>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln</u></p> <p><i>CYP3A-Induktoren</i></p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor deutlich vermindert, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust von Ivacaftor führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p><i>CYP3A-Inhibitoren</i></p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor erhöht. Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Für Säuglinge im Alter von 4 bis unter 12 Monaten, die mit Ivacaftor und mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren behandelt werden, liegen keine Sicherheitsdaten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).</p>	<p>nicht zutreffend</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Fachinformation Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</p> <p>Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9. <i>In-vitro</i>-Studien zeigten, dass Ivacaftor kein Substrat für P-gp ist.</p> <p><u>Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:</u></p> <p><i>CYP3A-Induktoren</i></p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 %, und die Abnahme von Hydroxymethylivacaftor (M1) war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung von Ivacaftor mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Eine Dosisanpassung von Ivacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen.</p> <p><i>CYP3A-Inhibitoren</i></p> <p>Ivacaftor ist ein sensibles CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird eine Reduktion der Ivacaftor-Dosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol, Erythromycin und Verapamil einnehmen, wird eine Reduktion der Ivacaftor-Dosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruit-saft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen.</p> <p>Während der Behandlung mit Ivacaftor ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Bei Kalydeco handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen		
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u> Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) <u>Schwangerschaft</u> Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Kalydeco bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Ivacaftor während der Schwangerschaft vermieden werden.</p> <p><u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Ivacaftor in die Milch von laktierenden weiblichen Ratten ausgeschieden wird. Daher kann ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ivacaftor verzichtet werden soll / die Behandlung mit Ivacaftor zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.</p> <p><u>Fertilität</u> Über die Wirkung von Ivacaftor auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Ivacaftor hatte eine Wirkung auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament. Schwangere erhalten ein Formular zur Nachverfolgung.</p>	nicht zutreffend
Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren	<p><u>Synopsis des Wortlautes der Fachinformation</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) <u>Dosierung</u> Säuglinge ab 4 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 1 der Fachinformation zu behandeln.</p>	nicht zutreffend

Tabelle 1 der Fachinformation: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 4 Monaten			
Alter	Körpergewicht	Einzel-dosis	Tagesgesamt-dosis
4 Monate bis weniger als 6 Monate	≥5 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
6 Monate und älter	≥ 5 kg bis <7 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
	≥7 kg bis <14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
	≥14 kg bis <25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
	≥25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Kalydeco-Tabletten	

Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
 Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten ab 6 Jahren auftraten, sind Kopfschmerzen (23,9%), oropharyngeale Schmerzen (22,0%), Infektion der oberen Atemwege (22,0%), verstopfte Nase (20,2%), Bauchschmerzen (15,6%), Nasopharyngitis (14,7%), Diarrhoe (12,8%), Schwindel (9,2%), Hautausschlag (12,8%) und Bakterien im Sputum (12,8%). Transaminasenanstiege traten bei 12,8% der mit Ivacaftor behandelten Patienten versus 11,5% der mit Placebo behandelten Patienten auf.
 Bei Patienten zwischen 2 und weniger als 6 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen verstopfte Nase (26,5%), Infektion der oberen Atemwege (23,5%), Transaminasenanstiege (14,7%), Hautausschlag (11,8%) und Bakterien im Sputum (11,8 %).
 Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten gehörten Bauchschmerzen und Transaminasenanstiege (siehe Abschnitt 4.4).
Kinder und Jugendliche
 Die Sicherheitsdaten von Ivacaftor wurden bei 6 Patienten im Alter zwischen 4 Monaten und weniger als 6 Monaten,

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>11 Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Monaten, 19 Patienten im Alter zwischen 12 und weniger als 24 Monaten, 34 Patienten im Alter zwischen 2 und weniger als 6 Jahren, 61 Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Jahren und 94 Patienten im Alter zwischen 12 und weniger als 18 Jahren untersucht.</p> <p>Das Sicherheitsprofil stimmt bei Kindern ab 4 Monaten im Allgemeinen überein und deckt sich auch mit dem von erwachsenen Patienten.</p> <p>Während der 48-wöchigen placebokontrollierten Studien 1 und 2 bei Patienten ab 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von >8, >5 oder >3 x ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 3,7%, 3,7% bzw. 8, 3% und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,0%, 1,9% bzw. 8,7%. Zwei Patienten, je einer unter Placebo und Ivacaftor, setzten die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen, jeweils auf >8 x ULN, dauerhaft ab. Bei keinem der mit Ivacaftor behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf >3 x ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf >1,5 x ULN. Bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bildeten sich die meisten Transaminasenanstiege auf bis zu 5 x ULN ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Bei den meisten Patienten mit Transaminasenanstiegen auf >5 x ULN wurde die Ivacaftor-Gabe unterbrochen. In allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und anschließend wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Fachinformation Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die auf Grundlage der in Studien der Phase 2 und 3 beobachteten Ivacaftor-Spiegel prognostizierte und mithilfe einer Populations-PK-Analyse bestimmte Exposition gegenüber Ivacaftor ist in Tabelle 8 der Fachinformation nach Altersgruppen aufgelistet.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Bei Kalydeco handelt es sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 2]</p>		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der Fachinformation zu Kalydeco[®]-Granulat [1]
- der Produktinformation zu Kalydeco[®]-Granulat und -Tabletten [3]
- dem RMP der EU zu Kalydeco[®] [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. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco[®] 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand 2020.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. EU-Risk-Management-Plan for Kalydeco[®] (Ivacaftor), Version 8.9. 2020.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Produktinformation zu Kalydeco[®] Granulat und Tabletten 2020.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 3-26 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 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Kontrolle der Transaminasewerte	Transaminasenanstiege wurden bei manchen Patienten beobachtet, die eine Ivacaftor-Monotherapie erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich <u>empfohlen</u> . Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. (4.4)	nein
4	Augenuntersuchungen	Katarakte: Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen <u>empfohlen</u> . (4.4)	nein
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
5	Überprüfung des INR-Wertes	Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher wird eine Überwachung des International Normalised Ratio (INR) während der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Ivacaftor <u>empfohlen</u> . (4.5)	nein
6	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin oder anderen P-gp-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung <u>angezeigt</u> . (4.5)	ja
Überdosierung			

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)
7	Überprüfung der Vitalparameter	Bei einer Überdosierung mit Ivacaftor steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen supportiven Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalparameter, Leberfunktionstests und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (4.9)	ja
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-26 bei.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2020. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2020.pdf. [Zugriff am: 25.09.2020]