

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 B

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten von 6-11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T

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

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	29
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	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	15
Tabelle 3-2: CFTR-Mutationen mit einer Restfunktion (RF) – Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	17
Tabelle 3-3: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF	20
Tabelle 3-4: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF im Anwendungsgebiet B bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren	25
Tabelle 3-5: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2018 (berichtete Werte) und von 2019 bis 2024 (Extrapolation)	29
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-7: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der „Zielpopulation – Anwendungsgebiet B“	31
Tabelle 3-8: Anteil von „RF-Patienten“ aus Registerberichten aus Frankreich, UK, den Niederlanden, USA	36
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	38
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-11: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten (BSC)	53
Tabelle 3-12: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der CF (BSC) (repräsentative Beispiele)	54
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente	59
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
Tabelle 3-17: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente	62
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	66

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	67
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die repräsentativen, bei CF verwendeten Medikamente (pro Patient).....	68
Tabelle 3-23: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Jahren.....	73
Tabelle 3-24: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren.....	75
Tabelle 3-25: Dosierungsempfehlungen für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.....	77
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Symkevi®	84
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathophysiologie der zystischen Fibrose in den Atemwegen.....	14
Abbildung 3-2: Klinische Organmanifestationen der CF	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	ATP Binding Cassette
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BSC	Bestmögliche symptomatische Therapie (Best Supportive Care)
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zytische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFLD	Cystic Fibrosis-associated Liver Disease
CFRD	Cystic Fibrosis-assoziiierter Diabetes
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CT	Computertomographie
DDD	Defined Daily Dose
DIOS	Distales Darmverschluss-Syndrom
E	Einheiten
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
F508del/RF	Heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FEV _{1%}	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent

g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
I.E.	Internationale Einheiten
IU	International Unit
kg	Kilogramm
l	Liter
LCI	Lung Clearance Index
mg	Milligramm
ml	Milliliter
msr. Hartkps.	Magensaftresistente Hartkapseln
NaCl	Natriumchlorid
Ph. Eur.-Einheiten	Einheiten des Europäischen Arzneibuchs (Pharmacopoea Europaea)
PK	Pharmakokinetik
RF	Residual Function
RMP	Risk Management Plan
SF	Short-Form
SGB	Sozialgesetzbuch
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
UK CFR	United Kingdom Cystic Fibrosis Registry
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
US CFFPR	United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die vorliegende Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) bezieht sich auf die Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G,

711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (1). Die Patientengruppe entsprechend dieser Indikation wird im gesamten vorliegenden Modul 3 B als „Zielpopulation – Anwendungsgebiet B“ bezeichnet.

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

Da Tezacaftor/Ivacaftor jedoch für die Kalendermonate Dezember 2018 bis einschließlich November 2019 den Schwellenwert von 50 Mio.€ Umsatz auf Basis der Apothekenverkaufspreise einschließlich Umsatzsteuer überschritten hat (4), entfallen die genannten Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden. Das vorliegende Nutzendossier adressiert die Indikationserweiterung von Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem anderen Allel eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T, für die Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren.

Zur Darstellung der Evidenz von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T, wird im Modul 4 B dieses Nutzendossiers (Anwendungsgebiet B) zVT „bestmögliche symptomatische Therapie (best supportive care, BSC)“ herangezogen. Das zu bewertende Kombinationsarzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) wird zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie (BSC) angewandt und für die Darstellung des Zusatznutzens dementsprechend dargestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 09. August 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer 2017-B-086) (5). Darin wurde u.a. das Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor

(plus Ivacaftor) bei CF-Patienten ab 12 Jahren erörtert. Der G-BA hat für Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: „Für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (kurz F508del/RF), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC).“ (5, 6). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet (6).

Vertex Pharmaceuticals hat am 25. März 2020 aufgrund der Überschreitung des Umsatzschwellenwerts von 50 Mio. € erneut ein Beratungsgespräch in Anspruch genommen, in dem der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC für F508del/RF Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter bestätigt hat (6).

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.

Zur Indikationserweiterung von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (Anwendungsgebiet B des Nutzendossiers), fand kein erneutes Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt. Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit CF, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T, im August 2017 (Alter ab 12 Jahren) festgelegte und im März 2020 (Alter ab 12 Jahren) bestätigte zVT BSC auch für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren gültig ist. In der Zeit seit den letzten

Beratungen zu Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) (5, 6) wurden keine neuen Therapien im Indikationsgebiet der CF in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet (6).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

Alle Angaben zur zVT wurden aus den Niederschriften der Beratungsgespräche vom G-BA zu Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) für Patienten ab 12 Jahren zitiert (5, 6).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency. EPAR Symkevi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 27.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide (Ivacaftor) for the treatment of cystic fibrosis. 2008. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/08/556-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-n-24-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl-14-dihydro_en.pdf.
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropane-1-carboxamide (Tezacaftor) and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 2017. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1828-public-summary-opinion-orphan-designation-1-22-difluoro-2h-13-benzodioxol-5-yl-n-1-2r-23_en.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (2017-B-086). Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-009 - Tezacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose. 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.

Zystische Fibrose (engl. cystic fibrosis, CF) ist eine seltene autosomal-rezessive progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind (1). In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten aktuell mit 6.340 angegeben. Bei ca. 40 % der Patienten liegt eine heterozygote F508-Mutation vor. Nur eine kleine Anzahl von Patienten mit einer heterozygoten F508del-Mutation trägt auf dem zweiten Allel eine sog. Residual Function (RF)-Mutation, also eine Genvariante, bei der ein Protein mit einer Restfunktion synthetisiert wird. Am häufigsten kommen im deutschen Mukoviszidose-Register die RF-Mutationsvarianten 3849+10kbC→T, 2789+5G→A und 3272-26A→G vor (jeweils 1,0 %, 0,7 % bzw. 0,4 % aller analysierten Allele) (2). Die drei genannten RF-Mutationen sind auch Bestandteil der Indikation für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B. Weitere Allel-Häufigkeiten der RF-Mutationen im Anwendungsgebiet B können aus dem deutschen Mukoviszidose-Berichtsband nicht abgelesen werden. Dies ergibt sich daraus, dass im aktuellen Berichtsband nur solche Mutationen dargestellt sind, die mindestens mit einer absoluten Häufigkeit von 50 Allelen vorkommen (2).

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 (cAMP) regulierten Chlorid-Kanal aus der Klasse der ABC-Transporter dar (3). Das CFTR-Protein ist für den Ionenaustausch in der Zellmembran mitverantwortlich. Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt (4, 5). Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (6, 7). Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu einem unzureichenden Transport von Chloridionen und es kommt zu pathologischen Veränderungen und zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe wie Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane (7, 8).

Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über den CFTR-Kanal aus den Epithelzellen sezerniert. Im Extrazellulärraum der Lunge sind Chloridionen für das Bilden eines dünnen,

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

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

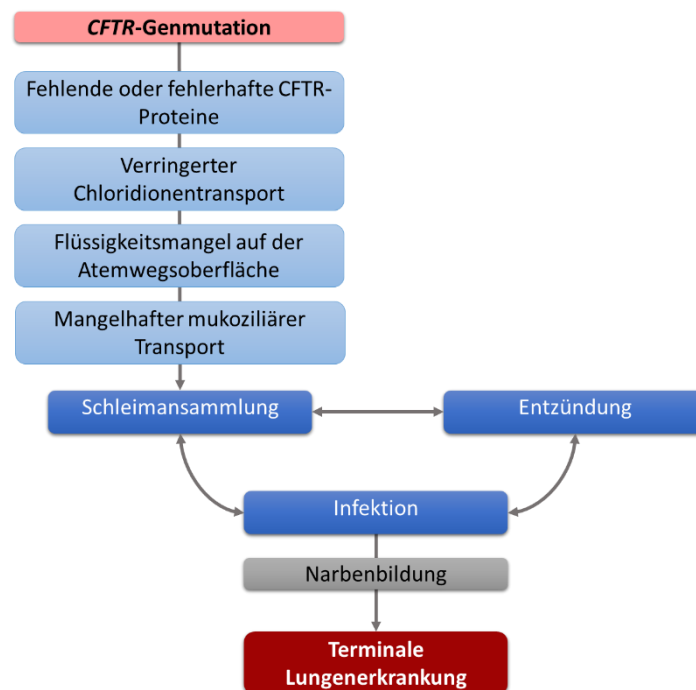


Abbildung 3-1: Pathophysiologie der zystischen Fibrose in den Atemwegen

Quelle: (9)

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2.102 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 6 verschiedenen Mutationsklassen zusammengefasst werden (12, 13). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports an Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein vollständiges Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u.a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein an die

Zelloberfläche. Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Für Klassifikationssysteme, die 5 Klassen beschreiben, sind die Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit schwereren, die Klassen IV-VI mit mildereren Verläufen assoziiert (14). In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

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

Quellen: (12, 15)

Der **F508del-Mutation** fehlt aufgrund einer Deletion an Position 508 im CFTR-Protein die Aminosäure Phenylalanin; es wird in der Proteinbiosynthese ein fehlerhaftes Protein gebildet. Dieses Protein wird bei der Faltung im Endoplasmatischen Retikulum nicht weiterverarbeitet, sondern an Ubiquitin gebunden und anschließend durch Proteasen abgebaut. Entsprechend wird die F508del-Mutation in die Klasse II der CFTR-Mutationen eingeordnet.

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

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

Bei RF-Mutationen bleibt trotz mutationsbedingter Veränderungen im CFTR-Protein eine Restfunktion erhalten, sodass ein reduzierter Chloridtransport stattfinden kann. Ursachen dafür sind: a) eine verringerte Proteinsynthese, d.h. dass voll funktionsfähige CFTR-Proteine vorhanden sind, aber in nicht ausreichender Anzahl in der Zellmembran vorliegen (Klasse V, VI) oder b) eine gestörte Proteinfunktion, d.h. dass ein verringerter Chloridtransport durch die in ausreichender Anzahl vorliegenden CFTR-Proteine stattfindet (Klasse IV). Grund für die verringerte Proteinsynthese ist ein fehlerhaftes mRNA-Splicing (2789+5G→A, 3849+10kbC→T und 3272-26A→G) oder eine gestörte Proteinreifung (A455E). Eine gestörte Proteinfunktion wird durch den Austausch eines Basenpaares auf der DNA verursacht, in dessen Folge es zum Austausch einer Aminosäure im CFTR-Protein kommt, wodurch Struktur und Funktion beeinträchtigt werden. Auf Basis von phänotypischen Kriterien auf Populationsebene wurden Genvarianten identifiziert, die eine Restfunktion des CFTR-Proteins vermuten lassen, also eine – im Vergleich zu Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation – weniger stark erhöhte Chloridkonzentration im Schweiß (< 86 mmol/L) und eine geringere Prävalenz für eine Pankreasinsuffizienz ($\leq 50\%$) aufweisen. Wenn diese Varianten zudem in vitro ein Ansprechen auf Ivacaftor zeigten, wurden sie als Zielmutationsvarianten für die klinische Evaluierung von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) definiert (16). Insgesamt bilden 14 der 25 möglichen Mutationen das Anwendungsgebiet B des Nutzendossiers (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: CFTR-Mutationen mit einer Restfunktion (RF) – Zielpopulation – Anwendungsgebiet B

P67L	D579G	D1152H
R117C	711+3A→G	2789+5G→A
L206W	S945L	3272-26A→G
R352Q	S977F	3849+10kbC→T
A455E	R1070W	

Klinisches Bild der zystischen Fibrose

CFTR wird im ganzen Körper exprimiert, sodass bei einem genetischen Defekt alle Organe betroffen sind. Die typischen klinischen Organmanifestationen und Symptome von CF sind in Abbildung 3-2 dargestellt.

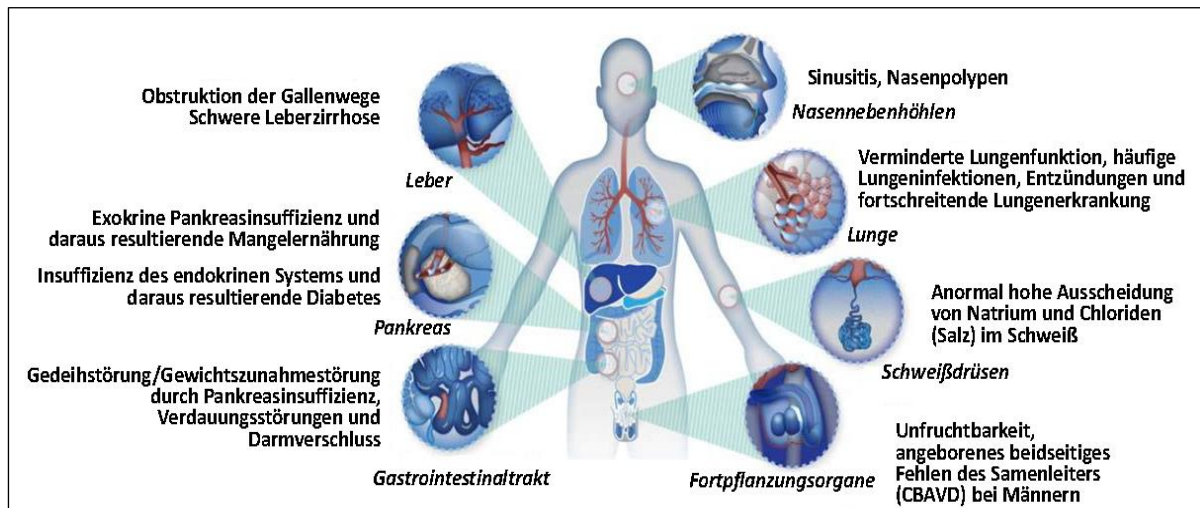


Abbildung 3-2: Klinische Organmanifestationen der CF

Quelle: Eigene Darstellung nach (4)

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

Das Krankheitsbild von CF wird schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge und eine Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) dominiert (17,

18). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl von CF-Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar; es kommt bereits zu Bronchiektasen und dies wird häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung (Air trapping) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) (19-21). Trotz dieser strukturellen Veränderungen ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig (17), die Lungenerkrankung ist also bereits manifestiert, bevor die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion abnimmt.

Bei vielen CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei die Häufigkeit der Infektionen mit dem Alter zunimmt. Bei Kindern zwischen 6 und 7 Jahren liegt die Besiedlungsrate bei 14,5 % und steigt im Laufe des Schulkindalters stetig an. Bei Patienten zwischen 10 und 11 Jahren liegt sie bereits bei 23,0 % und kann bei Erwachsenen ab 35 Jahren über 70 % erreichen. Im Durchschnitt liegt die Infektionshäufigkeit mit *Pseudomonas aeruginosa* minderjährigen CF-Patienten bei 19,8% und bei erwachsenen CF-Patienten bei 57,3 % (2). Nach der Erstbesiedelung mit Bakterien kommt es allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentszündungen führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet (7). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (22). Die hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (23) und mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (24) und einer frühen Mortalität assoziiert (25, 26).

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

Für die Einschätzung des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung sowie die Beurteilung des Verlaufs der CF ist das FEV₁ in Prozent des Normwertes (engl. forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) anerkannt, ebenso wird es als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität genutzt. Der G-BA hat das FEV₁ in Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen bereits als wichtigen Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft (29, 30). Das FEV₁ ist ein bedeutsamer Prädiktor für das Patientenüberleben (31), was anhand verschiedener Modelle bestätigt wurde (32-36). Die EMA empfiehlt zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV_{1%} als primären Studienendpunkt, weil das FEV₁ den stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität darstellt (37). In der Pneumologie ist dieser Parameter als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs etabliert (Evidenzgrad A) und wurde in die Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (38). An 6.251 Patienten des United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (US CFFPR) wurde gezeigt, dass sich der Abfall des FEV_{1%} in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter beschleunigt (39).

Insbesondere bei Kindern mit CF hat sich in den vergangenen ca. 10 Jahren ein weiterer Parameter als für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen relevant und auch praktikabel gezeigt. Dieser hat besondere Bedeutung, nicht nur wegen der bekannten Schwierigkeiten, bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung zu realisieren, sondern vor allem, da bei Kindern mit CF die Lungenfunktion häufig noch nicht merklich reduziert erscheint, wenn sie mittels Spirometrie (also anhand des FEV₁) untersucht wird. Trotzdem sind strukturelle Beeinträchtigungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomografie [MRT], Computertomographie [CT]) deutlich erkennbar (40, 41); funktionell ist die Ventilationshomogenität (und damit die Lungenfunktion in einem früheren Stadium als spirometrisch ermittelt) bereits reduziert. Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch extrem wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich der Lung Clearance Index (LCI) als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (42).

Der Gasauswaschtest – den es als Methode bereits seit über 70 Jahren gibt (43) – ist inzwischen sehr gut erforscht, weitgehend standardisiert und von der Gerätetechnik entwickelt, so dass er in der Routine einsetzbar ist (44). Es existiert seit 2013 ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society und der American Thoracic Society zum Gasauswaschtest (45), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (44). Der LCI ist ein globales Maß der Ventilationsinhomogenität. Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“) umgewälzt werden muss, um das Markergas, das bei dem Test inhaliert wird, auszuwaschen. Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme Atemluft zurück als eine gesunde. Der LCI hat inzwischen gezeigt, dass er eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei gesunden und erkrankten Menschen besitzt; der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5% (46). Es existieren mittlerweile Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (46). Der typische LCI Score bei gesunden Kindern im Alter zwischen 6 und 16 Jahren bei 5,3. Bei Kindern mit CF ist er auf über 7,3 erhöht (47, 48).

Speziell in der CF kann mit dem LCI auch in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. in wieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Bezüglich der Sensitivität ist der LCI mit der Computertomografie vergleichbar (49). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV₁ messbar sind) vorhersagen kann (50), sowie spätere Lungenfunktionsverschlechterungen und Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (42, 49-51). Dadurch ermöglicht die frühe Kenntnis des LCI auch eine frühere Interventionsmöglichkeit und damit eine bessere Lebensqualität und Prognose über die Lebenszeit von CF-Patienten. Dem Verlust an Lungenfunktion, der im Alter von 6 bis 15 Jahren mit jedem Jahr progressiv zunimmt (52), kann frühzeitig entgegengewirkt werden, was insbesondere bei Einsatz der kausalen Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) erfolgen kann.

Der G-BA hat für CF Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, den LCI bereits zur Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzens herangezogen (53).

Neben der fortschreitenden Erkrankung der Atemwege kommt es zu **extrapulmonalen Manifestationen**, die aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chloridionen durch das CFTR-Protein resultieren. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas (Pankreasinsuffizienz) sowie unphysiologische Hydratisierungsvorgänge im Gastrointestinaltrakt (54, 55), CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD) (56) und CF-assoziiierter Diabetes (CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (56, 57). Tabelle 3-3 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-3: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF

Klinisches Bild	Prävalenz	Beginn
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85 % (58); bei F508del homozygoten Patienten >90 % (59, 60)	Säuglingsalter, Kindheit
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20 % (61, 62) Distales Darmverschluss-Syndrom (DIOS): 15 % (61)	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97 % (57)	Säuglingsalter
Lebererkrankung	27-35 % (63, 64)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5 %, Osteopenie: 38 % (65)	Jugend/Erwachsenenalter
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50 % im Alter von 30 Jahren (36)	Jugend
Bösartige Tumoren	Bösartige Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Dickdarm, Dünndarm, Pankreas, Leber/Galle, Ösophagus); Odds-Ratio von 6,5 für das Auftreten dieser Tumore im Vergleich zu Personen ohne CF (7)	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr

Im **Pankreas** bewirkt der zähflüssige Schleim eine Verstopfung der ausführenden Gänge, es kommt zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Dadurch können die für die Verdauung notwendigen Enzyme nicht oder in nur geringen Mengen bereitgestellt werden. Fehlen diese im Darm, werden Nahrungsbestandteile, wie zum Beispiel Fette, nicht mehr richtig aufgenommen. Die Folge sind Nährstoffmangel sowie Durchfall. Auf Dauer können sich Untergewicht und bei Kindern Wachstums- und Gedeihstörungen entwickeln. Durch die

Veränderungen im Pankreas werden auch die endokrinen Drüsen geschädigt, so dass sich zusätzlich ein Diabetes mellitus entwickeln kann (7). Neuere Evidenz deutet darauf hin, dass CFTR auch in pankreatischen β -Zellen exprimiert wird und eine direktere Rolle in der Insulinausschüttung und der Entstehung von CFRD spielt (66).

Die pathophysiologischen Veränderungen zeigen sich bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und setzen sich im Verlauf der Kindheit fort. Bereits intrauterin kann die pankreatogene Maldigestion zu einem Mekoniumileus führen, welcher bei etwa 15 % der Neugeborenen mit CF auftritt und häufig mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist (7, 62). Bei ca. 87 % der CF-Patienten in Deutschland liegt eine exokrine **Pankreasinsuffizienz** vor, ungefähr 35 % aller CF-Patienten leiden an CFLD (2). Paradoxerweise haben pankreassuffiziente Patienten, zu denen vermehrt die Patienten mit Restfunktion zählen, ein erhöhtes Risiko, unter Pankreatitis zu leiden (67).

Im **Magen-Darm-Trakt** kommt es – neben Verdauungsstörungen durch die Pankreasinsuffizienz – durch die Störungen der Wasser- und Salz-Regulation und dem fehlenden epithelialen Schleim in Dünn- und Dickdarm zu einer Verdickung des Darminhaltes, zur Verlängerung der Passagezeit und zur Störung der Darmmotorik. Das kann letztendlich zum distalen intestinalen Obstruktionssyndrom (DIOS) führen (7). Schon Kinder mit CF im Alter von 2 Jahren sind von Veränderungen der Darmflora und Entzündungen des Darmes betroffen (68), bereits bei Neugeborenen kommt es häufig zum Mekoniumileus (32, 62).

In der **Galle** sind durch den Defekt im CFTR-Protein die Fließfähigkeit und der Elektrolyt-Gehalt der Gallenflüssigkeit verändert, so dass es zur Obstruktion und Verstopfung der Gallengänge und zu einer Gallenstauung kommt und sich im weiteren Verlauf einer CF eine Zirrhose der Leber entwickeln kann (69). Das betrifft ungefähr 5 % aller CF-Patienten in Deutschland (2).

Des Weiteren sind bei einer Mutation im CFTR-Gen die **Fortpflanzungsorgane** von Frauen und Männern betroffen. Bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen, da der Spermientransport im weiblichen Genitaltrakt durch den zähen Schleim nur unzureichend erfolgt (70). Männer mit CF sind im Gegensatz zu Frauen wesentlich häufiger von Infertilität betroffen. 97 % aller männlichen CF-Patienten fehlt von Geburt an beidseitig der Samenleiter (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD)) (57). Dadurch bedingt tritt bei Männern mit Mutationen im CFTR-Gen häufiger eine Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) auf (71).

Die CF geht oft mit einem schlechteren **körperlichen Wachstum** und einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher: Möglicherweise führt die Lungenerkrankung zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, in der Regel zusammen mit einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas und einer daraus resultierenden Malabsorption (72). Insgesamt 18 % der Kinder mit CF sind leichter als die von den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) festgelegte fünfte Perzentile des Körpergewichts, und 16 % der Kinder sind kleiner als die von den CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße (73). Eine **Gedeihstörung** mit verringertem BMI als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit

CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar (74). Der G-BA hat den BMI in früheren Nutzenbewertungen von Ivacaftor bei Gating-Mutationen im CFTR-Gen und von Lumacaftor/Ivacaftor bereits als wichtigen Parameter in Wirksamkeitsstudien eingestuft (29, 30, 75).

Klinisches Bild bei Patienten mit einer heterozygoten F508del/RF-Mutation

Die klinischen Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere, zeitlichem Verlauf und Mortalität zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp (60, 76). Hat ein CF-Patient verschiedene Mutationen der CFTR-Gene beider Chromosomen, ist also heterozygot, dann kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. Bei Patienten mit einer heterozygoten F508del/RF-Mutation wird das klinische Bild und der Krankheitsverlauf maßgeblich durch die vorliegende RF-Mutationsvariante auf dem zweiten Allel determiniert und korreliert vor allem mit dem Grad der mutationsbedingten Verringerung des Chloridtransports (77, 78). Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken (13).

Entsprechend können sich Verlauf und Manifestation der Erkrankung bei Patienten mit einer heterozygoten F508del/RF-Mutation sehr unterschiedlich ausprägen (31, 60, 79, 80). Da bei diesen Patienten neben der F508del Mutation auf dem zweiten Allel eine Mutation vorliegt, welche im translatierten Protein zu einer Restfunktion führt, kann die fehlende Funktion der F508del-Mutation – zumindest teilweise – kompensiert werden. Abhängig vom Ausmaß der Restfunktion weisen diese Patienten im Allgemeinen einen langsameren Krankheitsverlauf mit späterer Manifestation schwerwiegender Symptome auf als Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (60). Dennoch bleibt auf Basis einer amerikanischen Registerstudie festzuhalten, dass auch bei Patienten mit einer Restfunktionsmutation der schrittweise Abbau der Lungenfunktion parallel zum Lungenfunktionsabbau von Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation abläuft (22).

Vor allem die Mutationsvarianten A455E (81), 3849+10kbC→ T (82) und 2789+5G→ A (83) sind durch einen weniger schwerwiegenden, bzw. langsamer progredienten Krankheitsverlauf gekennzeichnet als zum Beispiel eine homozygote F508del Mutation. Patienten mit einer F508del/3849+10kbC→ T oder einer F508del/2789+5G→ A Mutation zeigen beispielsweise eine signifikant geringere Inzidenz für eine Pankreasinsuffizienz als Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (60). Patienten mit einer F508del/3849+10kbC→T Mutation haben außerdem geringere Chloridwerte im Schweiß und einen besseren Ernährungszustand; während Patienten mit einer A455E oder einer 2789+5G→A Mutation auf dem zweiten Allel eine signifikant bessere Lungenfunktion und geringere Raten der Besiedlung mit *P. aeruginosa* aufweisen als hF508del Patienten (60).

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die

progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge (36). In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose (4). In Deutschland lag gemäß einer aktuellen Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers von 2018 bei allen CF-Patienten das mediane Sterbealter bei 33 Jahren (2).

Zwar haben Patienten mit einer F508del/3849+10kbC→T oder einer F508del/2789+5G→A Mutation eine signifikant geringere Mortalitätsrate als Patienten, mit einer homozygoten F508del-Mutation, dennoch liegt die standardisierte Mortalitätsrate für diese Patienten bei 11,9 (95% KI [5,0; 18,9]) bzw. 4,4 (95% KI [0,0; 8,9]) per 1.000 Personenjahren (60). In einer Auswertung des US CFFPR von 2006 hatten Patienten, bei denen auf einem Allel eine Mutation vorlag, die den Klassen IV oder V zuzuordnen ist, ein medianes Überleben von 50 Jahren (95% KI [47,1; 55,9 Jahre]). Das mediane Alter zum Todeszeitpunkt lag bei 37,6 Jahren (IQR 28,8 bis 47,9 Jahre) (76). Als Vergleich sei die Lebenserwartung heute geborener Personen in Deutschland herangezogen, die bei Jungen 78,6 Jahre und bei Mädchen 83,4 Jahre beträgt (84). Damit haben die CF-Patienten im Indikationsgebiet eine im Durchschnitt um 30 Jahre verringerte Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist die Festkombination der Wirkstoffe Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®) im hier relevanten Anwendungsgebiet B angezeigt zur Behandlung von Patienten von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (85). Innerhalb des Anwendungsgebiets B bestehen keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die CF-Symptome sind individuell sehr verschieden und unterscheiden sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten (31, 60, 79, 80). Sie leiden an einer multisystemischen, schweren und progredienten Organdysfunktion, die sich insbesondere in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert (4, 86). Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten.

Derzeitige Therapieoptionen

Das primäre Ziel der derzeit verfügbaren Therapieoptionen der zystischen Fibrose ist, die mit CF assoziierten Symptome zu behandeln (BSC). Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und pulmonalen Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten bei Pankreasinsuffizienz (87-89).

Tabelle 3-4 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien gemäß der Leitlinien der European Cystic Fibrosis Society und der deutschen S3 Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ (89, 90). Eine vergleichsweise geringe Zahl an empfohlenen medikamentösen Therapieoptionen verfügt über eine spezifische Zulassung bei CF: lediglich Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam.

Für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit bestimmten Genotypen sind in Deutschland bereits kausale Therapien (Kalydeco[®], Orkambi[®]) verfügbar. Für die in Anwendungsgebiet B beschriebene Patientenpopulation stehen jedoch derzeit ausschließlich symptomatische Therapien zur Verfügung, weshalb auch nur diese in der folgenden Tabelle 3-4 dargestellt werden.

Tabelle 3-4: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF im Anwendungsgebiet B bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
Mit Indikation bei zystischer Fibrose (91)		
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert	Aztreonam, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistin, Meronem, Tobramycin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme	Pankreaslipase, Pankreatin	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
Ohne Indikation bei zystischer Fibrose		
Bronchodilatoren (90, 92)	Salbutamolsulfat	β 2-adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert (93)	3-7 %-iges NaCl	Inhaliertes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika (94)	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika (95)	Azithromycin	Antibiotika / Entzündungshemmer
Corticosteroide, inhaliert	Beclomethason, Fluticason	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)
Sekretolytika	Ambroxol, Bromhexin, Acetylcystein	Schleimlösung

Trotz der verfügbaren Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen für CF, welche die Symptome der CF-Patienten behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher (96, 97). Die medikamentöse Kontrolle der Symptome muss dauerhaft und lebenslang erfolgen und nimmt täglich mehrere Stunden in Anspruch. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen stellt das einen erheblichen Eingriff in den Tagesablauf dar und wird so zu einer enormen physischen und psychischen Belastung. Die negativen Auswirkungen im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patienten wurden anhand der standardisierten und validierten Short-Form (SF)-Gesundheitsfragebögen SF-36 und SF-50 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life) nachgewiesen (98, 99). Bereits bei Kindern im Alter von 5 Jahren zeigt sich im Vergleich zu gesunden Kindern eine niedrigere Lebensqualität von CF-Patienten, welche mit pulmonale Exazerbationen, dem Ernährungsstatus und dem FEV₁ korreliert (100). Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) (101), einem weit verbreiteten Erhebungsparameter in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche die

Lebensqualität von CF-Patienten reduzierende Faktoren (102). Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (103). Infolgedessen treten Depressionen bei CF-Patienten (103) und deren Pflegepersonen (104) konsistent häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Darüber hinaus kann die fortschreitende Erkrankung die Arbeitsfähigkeit der CF-Patienten zunehmend einschränken und somit im Erwachsenenalter positive Aspekte der Arbeit wie finanzielle Unabhängigkeit, berufliche Sozialisation und Selbstwertgefühl gefährden. Die Arbeitsfähigkeit steht dabei direkt in Zusammenhang mit der gemessenen Lungenfunktion (FEV₁), dem erreichten Bildungsniveau, der Selbstbeurteilung der Lebensqualität und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte (105).

Zwar konnten diese Therapien die Lebenserwartung der CF-Patienten in den letzten Jahrzehnten erheblich steigern, dennoch liegt das Alter im Todesfall bei CF-Patienten derzeit im Median bei 27,5-35,1 Jahren (106-109). In Deutschland beträgt das mediane Sterbealter der CF-Patienten aktuell 33 Jahre gemäß den aktuellen Angaben des Mukoviszidose Registers von 2018 (2). Heute geborene Kinder mit CF haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 47,3-53,0 Jahren (2, 107, 108).

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

Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf

Mit der Festkombination Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) steht für CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren in der „Zielpopulation – Anwendungsgebiet B“ erstmals eine kausale Therapie zur Verfügung, die sich direkt gegen die Ursache der Erkrankung richtet.

Mit dem CFTR-Korrektor Tezacaftor wird die Anzahl der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht, der CFTR-Potentiator Ivacaftor ist in der Lage, die Funktion der CFTR-Proteinkanäle in der Zellmembran zu verbessern. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridtransports, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit im Vergleich zur Behandlung mit BSC profitiert. Da die Funktionalität von RF-Mutationen in vitro von Ivacaftor erhöht wird und diese Mutationen bereits zu einer größeren Anzahl an CFTR-Kanälen in der Zellmembran führen, kann von einer besonders guten Wirksamkeit bei diesen Patienten ausgegangen werden.

Somit adressiert die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) als erste kausale, krankheitsmodifizierende Therapie den therapeutischen Bedarf bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit dieser lebenslangen, nicht heilbaren, schwerwiegenden Erkrankung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Eine detaillierte Angabe zur Prävalenz der CF in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen (2). Das deutsche Mukoviszidose-Register und dessen Vorläufer, der Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose (106) wurden bereits als valide Quelle in den Nutzenbewertungen zu Tezacaftor/Ivacaftor (110-112), Lumacaftor/Ivacaftor (53, 113, 114) und Ivacaftor (30, 115-119) vom G-BA anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen. Ebenso wurde der analoge Bericht aus dem Jahre 2011 für die Nutzenbewertung von Ivacaftor vom G-BA als valide Quelle anerkannt (29). Die aktuelle Quelle (2) 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, (106)). In den früheren Auswertungen war eine erhebliche Zahl von registrierten, aber hinsichtlich ihres Überlebens ungeklärten, Patienten enthalten. Dies wurde mittlerweile bereinigt. Damit existiert mit der Zahl von 6.340 registrierten Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband 2018, der 2019 erschienen ist (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 (106). Diese Zahl wurde für das Berichtsjahr 2012 mit 5.111 angegeben (106) und korrespondiert damit äußerst plausibel mit der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d.h. nach der Datenbereinigung (2013 = 5.101 CF-Patienten (120)).

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 (121). Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder relativ nah beieinander liegen und demgegenüber beispielsweise für Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen, für Irland mit 1:1.353 (0,74 ‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird (122, 123). 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 (122, 123). Daher ist der Angabe der Prävalenz, die für Deutschland direkt aus dem langjährig bestehenden Mukoviszidose-Register stammt, höhere Verlässlichkeit beizumessen.

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

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

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen. Im Ergebnis der Analyse der Angaben für die Berichtsjahre 2014 bis 2018 aus den Berichtsbänden 2016 und 2018 („Berichtsjahre 2016 und 2018“, (2, 120)), siehe Tabelle 3-5, bleibt jedoch ein leichter Trend für eine geringfügig steigende Prävalenz bestehen. Dieser resultierende Trend dürfte jedoch zum Großteil aus Datenbereinigungen des deutschen Mukoviszidose-Registers und geänderter Auswertungsmethodik (im Vergleich zum Berichtsjahr 2015) resultieren sowie zu einem gewissen Anteil aus der Nachregistrierung von Patienten, die bisher nicht erfasst worden waren. Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Trend für maximal ein weiteres Berichtsjahr so fortsetzen könnte (d.h. bis zum Berichtsjahr 2019). Für die auf 2019 folgenden fünf Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden soll (die Änderungen für die nächsten 5 Jahre sollen angegeben werden, d.h. für 2020 bis 2024), wird von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret davon ausgegangen, dass die Prävalenz in der Zielpopulation für das kommende Berichtsjahr (d.h. 2019) mit ca. 4,9 % pro Jahr leicht angestiegen ist (308 Patienten pro Jahr ermittelt aus dem (aufgerundeten) Anstieg der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2014 bis 2018). Danach sollten Datenbereinigungen des Mukoviszidose-Registers und eventuelle Nachregistrierungen abgeschlossen sein (diese werden sich mit dem Berichtsband für die Daten des Jahres 2019 über insgesamt 5 Jahre erstreckt haben), so dass ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen anschließend 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 (124) sollte nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl führen, da

Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch nicht generell mehr Patienten auftreten sollten.

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Angaben in Tabelle 3-5 um die Prävalenz aller CF-Patienten handelt. Im folgenden Abschnitt wird bei der Herleitung der Patientenzahl für die Indikation von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) für die hier relevante „Zielpopulation – Anwendungsgebiet B“ ersichtlich, dass der Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet B an der Gesamtzahl der CF-Patienten in Deutschland sehr gering ist.

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

Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2014¹	2015¹	2016²	2017²	2018²	2019³
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	2020⁴	2021⁴	2022⁴	2023⁴	2024⁴	
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.648	6.648	6.648	6.648	6.648	

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

Quelle: (2, 120)

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)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Symkevi® (plus Kalydeco®) - Anwendungsgebiet B Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine der folgenden Mutationen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272- 26A→G und 3849+10kbC→T	Minimal: 44 Patienten Maximal: 47 Patienten	Minimal: 38 Patienten Maximal: 41 Patienten

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.

Wie in Abschnitt 3.2.1 bereits dargestellt, gehören insgesamt 14 Einzelmutationen auf dem zweiten Allel zur Indikation von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B (siehe Tabelle 3-2); auf dem anderen Allel muss die F508del-Mutation vorliegen. Die Herleitung der Patientenzahl ist dadurch komplizierter als in anderen Teilindikationen der CF: Es müssen die Bedingungen für beide Allele gleichzeitig erfüllt sein, damit ein Patient zur Zielpopulation im Anwendungsgebiet B gehört und zusätzlich ist die Prävalenz der RF-Allele insgesamt sehr selten und auch zwischen den 14 Mutationen sehr stark unterschiedlich.

Der naheliegendste Weg zur Ermittlung einer für Deutschland repräsentativen und belastbaren Angabe wäre daher die konkrete Ermittlung der Anzahl von Patienten in der Zielpopulation für Anwendungsgebiet B nach den tatsächlich vorliegenden Mutations-Kombinationen im deutschen Mukoviszidose-Register. Dieser Weg wurde auch in der Vergangenheit schon erfolgreich beschritten (125, 126). Daher wurde bereits am 12.09.2017 eine Anfrage zur Datenanalyse des deutschen Mukoviszidose-Registers an das Mukoviszidose Institut gGmbH (gemeinnützige Gesellschaft mit begrenzter Haftung) gestellt. Im November 2017 gab es eine Rückfrage dazu und danach wurde am 20.11.2017 eine reduzierte und modifizierte Anfrage

erneut eingereicht, die ausschließlich auf Gruppenniveau aggregierte Daten anfragte (Häufigkeit der Patienten, die F508del/RF sind). Am 08.02.2018 teilte das Mukoviszidose Institut mit, dass es die Anfrage nicht bearbeiten kann, da eine Weitergabe der angeforderten Informationen nicht mit der Patienteneinverständniserklärung vereinbar sei. Diese Entscheidung ist bedauerlich, obliegt jedoch dem Mukoviszidose Institut.

Es wird daher im Folgenden dargestellt, wie die Herleitung der Patientenzahl über die aus dem letzten verfügbaren Berichtsband des Mukoviszidose Registers (Berichtsband vom 24.09.2019 über die Daten des Berichtsjahres 2018 (2)) verfügbaren Angaben über einzelne verfügbare Allel-Häufigkeiten im Sinne eine Spannweite einer realistisch zu erwartenden Patientenzahl für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet B vorgenommen werden konnte. Dies gelang u.a. durch Hinzuziehung von verfügbaren CF-Registerberichten anderer europäischer Länder sowie des US-amerikanischen CF-Registers. Die Details der Herleitung sind in einer schrittweisen Ableitung in Tabelle 3-7 dargestellt. Im Anschluss an diese Tabelle werden zusätzliche Erläuterungen zu den einzelnen Herleitungsschritten gegeben.

Zur Vereinfachung und Abkürzung werden im Folgenden die von der Indikation im Anwendungsgebiet B umfassten 14 CFTR-Mutationen auf dem zweiten Allel der Patienten (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T) auch als *Residual Function-Allele* (RF-Allele) oder RF-Mutationen bezeichnet.

Tabelle 3-7: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der „Zielpopulation – Anwendungsgebiet B“

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl lebender Patienten ((2), Kollektivbeschreibung, S.10)	6.340
2	Anzahl lebender Patienten mit Genotypisierung ((2), Tabelle 7): Anteil der genotypisierten Patienten: $(6.289/6.340 = 99,20 \%)$	6.289
3	Anzahl der Allele der genotypisierten Patienten ($2 * 6.289 = 12.578$) Anmerkung: In ((2), Tabelle 8) sind stattdessen 12.557 Allele ausgewiesen.	12.578
4	Anzahl unbekannter oder nicht identifizierter Allele: 423 (diese Zahl ergibt sich aus: $(117-51)*2 + 62 + 229 = 423$. ((2), Tabelle 7) Anmerkung: In ((2), Tabelle 8) sind stattdessen 402 Allele ausgewiesen.	423
5	Resultierende Basis bekannter Allele zur Ermittlung der Anzahl der RF-Allele: $(12.578 - 423 = 12.155)$ Anmerkung: Das Ergebnis 12.155 Allele ergibt sich auch aus den beiden Angaben in ((2), Tabelle 8) ohne die o.g. Korrekturen (d.h. $12.557 - 402 = 12.155$).	12.155
6	Anzahl F508del-Allele ((2)), Tabelle 8)	8.384
7	Summe der Anzahl der Allele entsprechend der RF-Mutationen in der vorliegenden Indikation für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor), deren Häufigkeit dem Registerbericht zu entnehmen ist, beträgt 274 Allele (129 Allele ‚3849+10kbC->T‘, 92 Allele 2789+5->A‘ sowie 53 Allele ‚3272-26A->G‘ = 274 Allele).	274

	Anmerkung: Da im Registerbericht Allel-Häufigkeiten nur beim Auftreten von ≥ 50 Allelen aufgeführt sind, bleibt im Schritt 7 also noch offen, wie viele weitere RF-Allele von den zur Indikation gehörigen RF-Allelen in Deutschland noch vertreten sein könnten (2)). Diese benötigte Gesamtzahl der Allele für alle in der Indikation relevanten RF-Mutationen, wird im Folgenden (Schritt 11 ff.) unter Bezug auf internationale CF-Register abgeschätzt.	
8	Resultierende Anzahl „sonstiger Allele“ , d.h. solcher, die weder F508del noch ,3849+10kbC->T‘, ,2789+5->A‘ oder ,3272-26A->G‘ sind: $12.155 - 8.384 - 274 = 3.497$. Anmerkung: Unter diesen „sonstigen Allele“ befinden sich damit auch die unter Schritt 7 erwähnten weiteren RF-Allele der Indikation für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor), die nicht explizit in (2) berichtet wurden.	3.497
9	Relative Allel-Häufigkeit der im Register identifizierten Allele: Herleitung: F508del: $8.384 / 12.155 = 0,6898$ Berichtete RF: $274 / 12.155 = 0,0225$ Sonstige: $3.497 / 12155 = 0,2877$	F508del 68,98 % berichtete RF 2,25 % sonstige 28,77 %
10	Relative Häufigkeit der Patienten mit F508del/RF , die aus dem Register bekannt sind ($2 * 0,6898 * 0,0225 = 0,0311$)	3,11 %
11	Abschätzung der zu erwartenden Anzahl aller RF-Allele in Deutschland in der Indikation für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) durch vergleichende Abschätzung auf der Grundlage der CF-Registerdaten aus Frankreich sowie des US-CF-Registers (Details des Vergleichs siehe Text nach der Tabelle). Es werden für diese Abschätzung jeweils die sowohl im deutschen Register als auch im französischen (127) bzw. US-amerikanischen (108) Register explizit ausgewiesenen Mutationen herangezogen. Annahmen dafür: Die im deutschen Register ausgewiesenen 274 Allele in der Indikation (das sind ,3849+10kbC->T‘, ,2789+5->A‘ und ,3272-26A->G‘) umfassen im französischen Register 60,3 % aller berichteten RF-Allele (339 von 562 Allelen). Die 274 im deutschen Register ausgewiesenen Allele für die drei Mutationen ,3849+10kbC->T‘, ,2789+5->A‘ und ,3272-26A->G‘ umfassen im US-amerikanischen Register 64,9 % aller berichteten RF-Allele der Indikation (1.227 von 1.892 Allelen). Bei der Annahme von 60,3 % für die drei relevanten Allele (Vergleich mit Frankreich) führt das auf die Abschätzung einer maximalen Allel- bzw. Patientenzahl; bei der Annahme von 64,9 % für die drei relevanten Allele (Vergleich mit USA) zu einer minimalen Allel- bzw. Patientenzahl (Maximum $(274/0,603 = 454)$; Minimum $(274/0,649 = 422)$).	Minimum 422 Allele Maximum 454 Allele
12	Unter diesen Annahmen aus Schritt 11, ergeben sich somit eine minimale relative Häufigkeit von RF-Allelen im deutschen Register von $422/12.155 = 3,47 %$ sowie eine maximale relative Häufigkeit von RF-Allelen von $454/12.155 = 3,74 %$.	
13	Anzahl der Patienten mit F508del/RF im deutschen Register auf der Grundlage der aus dem internationalen Vergleich abgeschätzten	Minimum 302[#]

	Allelhäufigkeiten aller RF-Mutationen in der Indikation für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) (2): Minimum: $6.289 * (2 * 0,6898 * 0,03473) = 301,34^{\#}$ Maximum: $6.289 * (2 * 0,6956 * 0,03738) = 324,33^{\#}$	Maximum 325[#]
14	Hochgerechnete Anzahl der Patienten, die F508del/RF sind, bei idealer 100% Genotypisierungsrate (2): Patientenanzahl / 0,9920 (siehe Schritt 2 dieser Herleitung, (301 bzw. 324/0,9920))	Minimum 304[#] Maximum 327[#]
15	Anteil der CF-Patienten, die 6 bis 11 Jahre alt sind (2)	14,2 %
16	Anzahl der Patienten von 6 bis 11 Jahren, die F508del/RF sind: Minimum: $304 * 0,142 = 44^{\#}$ Maximum: $327 * 0,142 = 48^{\#}$ Annahme: Die Altersverteilung aller Patienten im Register wird als Altersverteilung auch der Teilmenge der Patienten in der „Zielpopulation – Anwendungsgebiet B“ angenommen.	Minimum 44[#] Maximum 47[#]
17	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (128) (inkl. mitversicherter Angehöriger, Stand Juli 2020) an der Gesamtbevölkerung (Stand: 30.06.2020) ^{&} (129) $73.053.000/83.122.889 = 0,87885$	87,89 %
18	Anzahl GKV-versicherter Patienten „Zielpopulation – Anwendungsgebiet B“ (87,89 % GKV-Versicherte im Alter von 6 bis 11 Jahren) ^{&}	Minimum 38[#] Maximum 41[#]
Quelle: (2, 108, 127-130)		

[#] aufgerundet auf die nächst größere Patientenzahl

[&] Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen von 6 bis 11 Jahren an der Gesamtbevölkerung (129) identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten von 6 bis 11 Jahren an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (128).

Die für die Herleitung primär verwendeten Daten finden sich in den Tabellen 7 und 8 des Berichtsbandes 2018 (2). In den Herleitungsschritten 1 und 2 sind zunächst die Anzahl der lebenden Registerpatienten sowie die Anzahl der genotypisierten Patienten des Berichtsjahres genannt. Diese Angaben verdeutlichen zunächst die Basis der Patientenzahl für diese Herleitung und sie werden im Herleitungsschritt 14 wieder aufgegriffen (Erläuterungen dazu weiter unten).

In den Herleitungsschritten 3 bis 8 werden zunächst aus der Angabe der Gesamtzahl genotypisierter Allele die Häufigkeit der bekannten Allele in drei Allel-Gruppen ermittelt: Anzahl der F508del-Allele, Anzahl der RF-Allele, Anzahl „sonstiger“ Allele. In letzterer Gruppe sind die Allele gezählt, die weder F508del- oder RF-Allele sind, die aber als „bekannt“ im Registerbericht genannt werden. Diese mitzuzählen, ist daher wichtig, da in der Tabelle 7 nur Allel-Häufigkeiten explizit aufgeführt werden, die mindestens mit einer Häufigkeit von 50

bei den Registerpatienten identifiziert wurden. Die Allele, die nicht identifiziert wurden oder unbekannt sind, wurden bereits im Schritt 4 der Herleitung subtrahiert. Für die Gruppe der „RF-Allele“ können daher nur die explizit genannten RF-Mutationen aus dieser Tabelle 7 des Registerberichts herangezogen werden: Dies sind insgesamt 274 Allele, die, wie in Schritt 7 gezeigt, auf die drei RF-Mutationen „3849+10kbC->T“, „2789+5->A“ und „3272-26A->G“ der Indikation entfallen. Es ist damit mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass es im deutschen CF-Register noch weitere Patienten mit RF-Allelen im Rahmen der Indikation geben wird, nur können diese bisher nicht exakt angegeben werden, da deren Häufigkeit in jedem Falle jeweils unter 50 beträgt und die genaue Angabe bedauerlicher Weise nicht verfügbar ist.

Deshalb wird für die Herleitung weiterhin zunächst mit den „bekannten RF-Allelen“ gearbeitet und die Anzahl der sich daraus ergebenden Patienten mit der Kombination F508del/RF hergeleitet. In einem folgenden Herleitungsschritt wird über den Vergleich der verfügbaren Detailangaben zu RF-Allelhäufigkeiten (bzw. Patienten mit RF-Mutationen) der CF-Registerberichte aus Frankreich, Vereinigtes Königreich (United Kingdom, UK), den Niederlanden und den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) mit den Angaben des deutschen Registers eine Abschätzung im Sinne eines plausiblen Minimums und Maximums der in Deutschland zu erwartenden Patientenzahl der Patienten mit F508del/RF vorgenommen.

Aufgrund regional unterschiedlicher Häufigkeitsverteilungen einzelner RF-Allele ergibt sich aus dem Vergleich mit diesen vier Registern schließlich, dass sich nur das französische und das US-amerikanische Register konkret für diese Abschätzung heranziehen lassen. Dies ist dadurch begründet, dass in diesen Registern die häufigsten drei RF-Mutationen mit den drei RF-Mutationen des deutschen Registers identisch sind (Frankreich) bzw. dass die drei aus dem deutschen Register bekannten RF-Mutationen zu den 4 häufigsten RF-Mutationen zählen (USA, die drei häufigsten deutschen RF-Mutationen sind dort die auf den Positionen eins, zwei und vier bzgl. der Häufigkeit).

Im Herleitungsschritt 9 ist aus den Angaben der vorhergegangenen Herleitungsschritte der relative Anteil von Allelen (von allen bekannten Allelen im deutschen Register) dargestellt. Es ergibt sich die folgende Verteilung: 68,98 % sind F508del-Allele, 2,25 % sind RF-Allele und 28,77 % sind „sonstige“ Allele. Aus diesen Anteilen lässt sich im Schritt 10 unter Anwendung der Vererbungsregeln (unter der sicher berechtigten Annahme, dass das Auftreten einzelner Allele als unabhängig voneinander angesehen werden kann) der bekannte Anteil von Patienten im Indikationsgebiet ermitteln, d.h. der Patienten, die F508del/RF sind. Dies sind 3,11 % der CF-Patienten in Deutschland.

Aus den vorherigen Ausführungen wird jedoch bereits ersichtlich, dass dieser Anteil von 3,11 % bekannten F508del/RF-Patienten eine Unterschätzung der tatsächlichen Patientenzahl darstellt, da sie sich eben nur auf die Zahl der drei explizit berichteten RF-Mutationen der Indikation bezieht. Um abzuschätzen, wie viele weitere RF-Allele der Indikation noch im deutschen CF-Register auftreten, die wegen der Tatsache, dass nur Allel-Häufigkeiten ab 50 berichtet wurden, nicht bekannt sind – was zu einem „under reporting“ für seltene Mutationen

führt, wurden die Registerberichte aus Frankreich, UK, den Niederlanden und den USA auf relevante Angaben untersucht.

Für diese Länder liegen einerseits hinreichend aussagekräftige und aktuelle Registerberichte vor, die auch aus epidemiologischer Sicht als generell gut mit Deutschland vergleichbar eingeschätzt werden. Dies gilt auch trotz der bekannten geographischen Heterogenität der generellen CF-Prävalenz (erkennbar hier beispielsweise an der bekannten deutlich höheren CF-Prävalenz in UK im Vergleich zu Deutschland und zu den restlichen herangezogenen europäischen Ländern (123)), da trotzdem von einer vergleichbaren Verteilung der relativen Mutations-Häufigkeiten in den Ländern ausgegangen werden kann. Die herangezogenen Register zeichnen sich weiterhin dadurch aus, dass sie die größten Patientenpopulationen umfassen, eine sehr hohe Genotypisierungsrate aufweisen und dafür sehr aktuelle Auswertungen vorliegen. Darüber hinaus werden in diesen Registerberichten auch Mutationen mit geringeren relativen Prävalenzen als in Deutschland aufgeführt, was ein „under reporting“ für seltene Mutationen reduziert. Von den Registern mit den größten Patientenpopulationen (und daher den besten Chancen auf eine Auswertbarkeit hinsichtlich Häufigkeiten der generell seltenen RF-Mutationen in der Indikation im Anwendungsgebiet B) wurden lediglich das italienische, das spanische und das russische Register nicht herangezogen. Das spanische CF-Register wurde wegen seiner deutlich geringeren Repräsentativität für alle CF-Patienten des Landes nicht herangezogen (Abdeckung nur mit 75 % angegeben). Das italienische CF-Register wurde wegen eines sehr niedrigen Anteils an Patienten, die hF508del sind (nur etwas mehr als 20 % im Vergleich zu ca. 47 % in Deutschland und damit einer generell abweichenden Verteilung), nicht herangezogen. Auch in Spanien ist der Anteil von Patienten, die hF508del sind, mit 27 % deutlich niedriger als in Deutschland. Das CF-Register der Russischen Föderation wurde wegen der relativ hohen Rate an nicht identifizierten Mutationen (18,3 %) bei hoher Genotypisierungsrate nicht berücksichtigt (131).

Aus den herangezogenen Registerberichten ergeben sich die in Tabelle 3-8 im Überblick dargestellten Anteile an „RF-Patienten“. „RF-Patienten“ bezeichnet dabei alle Patienten, die zumindest ein RF-Allel laut Indikation im Anwendungsgebiet B tragen, d.h. Patienten, die RF/RF oder F508del/RF oder RF/other sind.

Tabelle 3-8: Anteil von „RF-Patienten“ aus Registerberichten aus Frankreich, UK, den Niederlanden, USA

Land	Jahr (Datenstand)	Anzahl genotypisierter Patienten im Register	Anzahl „RF- Patienten“ [§]	Anteil „RF- Patienten“ [§] [%]	RF-Mutationen aus Indikation berichtet
Frankreich (127)	2016	6.707	562	8,38	2789+5->A 3849+10kbC->T 3272-26A->G L206W D1152H A455E S945L
UK (109)	2018	9.757	474	4,86	P67L D1152H 3272-26A->G 3849+10kbC->T 2789+5->A
USA (108)	2018	30.230	1.892	6,26	3849+10kbC->T 2789+5->A 3272-26A->G D1152H A455E L206W
Niederlande (132)	2019	1.516	-	6,6	A455E 3272-26A->G 2789+5->A 3849+10kbC->T
Deutschland (2)	2018	6.289	unbekannt	4,36 ^{&}	3849+10kbC->T 2789+5->A 3272-26A->G

[§] „RF-Patienten“ bezeichnet in dieser Tabelle alle Patienten, die zumindest ein RF-Allel lt. Indikation für das Anwendungsgebiet B tragen, d.h. Patienten die RF/RF oder F508del/RF oder RF/other sind.

[&] Maximalwert des Anteils an RF-Patienten im deutschen Register, eigene Berechnung aus der RF-Allelhäufigkeit (aus Zeile 7 der Tabelle 3-7) geteilt durch die Anzahl genotypisierter Patienten im Register (Zeile 2 der Tabelle 3-7) unter der Annahme, dass maximal so viele RF-Patienten vorkommen können, wie RF-Allele ausgewiesen wurden (was den Anteil von RF/RF-Patienten vernachlässigt, deren Häufigkeit mit < 0,1% jedoch als hinreichend gering eingeschätzt werden kann).

Die Angabe in Tabelle 3-8 umfasst damit auch Patienten (RF/RF und RF/other), die nicht zur Zielpopulation im Anwendungsgebiet B gehören. Jedoch wird die Angabe lediglich zum Vergleich herangezogen, um einen realistischen Faktor zu ermitteln, mit dem die in Deutschland feststellbare RF-Allelhäufigkeit zu multiplizieren ist, um wegen des „under reportings“ im deutschen Register die Patientenzahl in der Indikation entsprechend extrapolieren zu können.

Es ist im Ergebnis dieser Zusammenstellung zu beobachten, dass in allen aufgeführten Ländern höhere Anteile an „RF-Patienten“ zu beobachten sind als in Deutschland. Dies war aus den bekannten Gründen des „under reportings“ für diese spezifischen und seltenen RF-Mutationen im Anwendungsgebiet B zu erwarten. Dabei ergibt sich die größte Diskrepanz im Vergleich zu Frankreich, die geringste im Vergleich zu den USA.

Für die häufigeren RF-Mutationen wie „3849+10kbC->T“, „2789+5->A“ und „3272-26A->G“, die aufgrund ihrer größeren Häufigkeit im deutschen Registerbericht erwähnt sind (2), gibt es gute Übereinstimmungen zum französischen Register und zum US-Register, in deren Berichtsbänden diese drei Mutationen ebenfalls die drei häufigsten sind bzw. zu den vier häufigsten RF-Mutationen zählen (108, 127). Andererseits gibt es - trotz der generellen Vergleichbarkeit der CF-Epidemiologie - auch deutliche Unterschiede zwischen der Häufigkeitsverteilung der RF-Mutationen wie sie in Deutschland aufgrund des „Berichtsmusters“ zu erwarten wäre und den entsprechenden Häufigkeitsverteilungen in Frankreich, UK und den USA. Dort sind nämlich jeweils RF-Mutationen der Indikation im Anwendungsgebiet B aufgeführt, die - bei analogen Prävalenzen in Deutschland - die Zahl von 50 Allelen deutlich überschritten haben müssten und somit auch im deutschen Registerbericht einzeln ablesbar gewesen sein müssten. Dies ist aber nicht der Fall. In Frankreich betrifft das die Mutationen „L206W“ und „D1152H“ (127), in UK die Mutationen „P67L“ und „D1152H“ (107) und in den USA ebenfalls die Mutation „D1152H“ (108).

Zusammenfassend lässt sich jedoch ableiten, dass die für das deutsche Mukoviszidose-Register berichteten drei RF-Mutationen der Indikation bei Übertragung der Verteilungen der anderen Registerberichte vermutlich für 60 % bis 65 % aller „RF-Patienten“ in Deutschland stehen. Diese Werte ergeben sich aus dem Verhältnis der Anzahl der Patienten mit den drei häufigsten RF-Mutationen des französischen Registers (die mit den drei häufigsten in Deutschland identisch sind) im Verhältnis zur Gesamtanzahl von RF-Patienten in Frankreich ($339/562 = 60,3\%$ (127)) sowie in analoger Weise in den USA: $1.227/1.892 = 64,9\%$ (108)).

Diese Ober- bzw. Untergrenze für die Häufigkeit von mit Deutschland vergleichbaren (bekannten) RF-Patienten zu allen RF-Patienten lässt sich im Folgenden auf die bekannte Anzahl der RF-Allele und anschließend in erster Näherung (siehe Fußnote zu Tabelle 3-8) durch Anwendung der Vererbungsregeln auf die tatsächlich gesuchte Anzahl der Patienten in Deutschland anwenden, die F508del/RF sind. Diese sind in Zeile 13 der Tabelle 3-7 dargestellt.

Die daraus ermittelte abgeschätzte Spannweite der Patientenzahl in der Indikation im Anwendungsgebiet B wird anschließend noch auf die maximal mögliche Patientenzahl extrapoliert, wenn tatsächlich alle Patienten im Register genotypisiert worden wären (Zeile 14), sowie weiter auf den der Indikation entsprechenden Anteil der Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren eingeschränkt (Zeile 16). Abschließend wird die in den Bereich der GKV entfallende Patientenzahl - ebenfalls unter Beibehaltung der Spannweite - berechnet (Zeile 18), siehe jeweils Tabelle 3-7.

Insgesamt konnte mit dieser Herleitung eine minimale Anzahl von Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet B für den Bereich der GKV von 38 Patienten und eine

maximale Patientenzahl von 41 ermittelt werden. Die Spannweite ist damit recht gut eingegrenzt worden, und insgesamt konnte bestätigt werden, dass es sich bei den Patienten mit F508del/RF (Anwendungsgebiet B) um eine sehr kleine Teilpopulation der CF-Patienten handelt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Symkevi® (plus Kalydeco®) - Anwendungsgebiet B Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine der folgenden Mutationen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine der folgenden Mutationen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	Nicht quantifizierbar	Minimal: 38 Patienten Maximal: 41 Patienten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patienten der Zielpopulation für Anwendungsgebiet B, also Patienten von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der 14 ausgewiesenen RF-Mutation tragen (F508del/RF), von einer Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) profitieren werden. Daher wird von zwischen 38 und 41 Patienten im Bereich der GKV ausgegangen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Quellen für die Beschreibung der Erkrankung wurden mittels unsystematischer Handrecherche zu CF ermittelt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Bei unsicherer Datenlage wurden, soweit verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die Standardtherapie in Form der BSC ermittelt.

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

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 and Schubert-Zsilavec M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert opinion on drug discovery*. 2013;8(6):691–708.
2. Nährlich L (Hrsg.), Burkhart M and Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.
3. 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 (New York, NY)*. 1989;245(4922):1066–73.
4. O'Sullivan BP and Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9678):1891–904.
5. van Goor F HS, Grootenhuis PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*. 2008;(3):91–120.
6. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine*. 2007;58:157–70.
7. Ratjen F and Tullis E. Cystic Fibrosis, S. 593–604: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.) *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*, Philadelphia: Mosby; 2008.
8. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE and Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature*. 1993;362(6416):160–4.
9. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respiratory care*. 2009;54(5):595–605.
10. Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB Statistics. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>.
11. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). List of current CFTR2 variants 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://cftr2.org/mutations_history.
12. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H and Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2014;52:47–57.
13. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67(2):117–33.
14. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10059):2519–31.
15. Boyle MP and Boeck Kd. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(2):158–63.
16. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol VX15-661-113, Version 3.0 19.07.2017.
17. Grasmann H and Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(2):148–57.

18. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, Ungern-Sternberg BSv, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(5):623-8.e1.
19. Sly PD, Brennan S, Gangell C, Klerk Nd, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(2):146–52.
20. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2013;368(21):1963–70.
21. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S and Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2016;15(2):147–57.
22. Camus CL. Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients With Cystic Fibrosis With Residual Function Mutations in the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Presented at ATS 2020 Virtual; August 5-10, 2020. 2020.
23. Stenbit AE and Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(6):442–7.
24. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *The European respiratory journal*. 2012;40(1):61–6.
25. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel P-R, Dhainaut J-F, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(2):158–64.
26. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respiratory care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
27. Koch C and Høiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8852):1065–9.
28. Davies JC, Cunningham S, Alton EFWF and Innes JA. Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. *Thorax*. 2008;63(2):96–7.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet. 2015. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2178/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_BAnz.pdf.
31. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ and Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1992;326(18):1187–91.
32. Davis PB, Byard PJ and Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric research*. 1997;41(2):161–5.
33. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):24-9.

34. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(4):313-7.
35. Schluchter MD, Konstan MW and Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med*. 2002;21(9):1271-87.
36. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR and Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*. 2001;153(4):345–52.
37. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis 2009. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.
38. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1-40.
39. Wagener JS, Sawicki GS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, Goss CH, Moss RB, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H-CFTR Gene Mutation - Poster 415 presented at the 29th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, October 8-10, 2015, Phoenix, Arizona. 2015.
40. Brody A, Nagle S, Hug C, Marigowda G, Waltz D, Goldin J, et al. Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on total, bronchiectasis and air trapping CT scores in children homozygous for F508del CFTR: Exploratory imaging substudy - Abstract – 809-109 CT submitted for NACFC November 2-4 2017 in Indianapolis. 2017.
41. Nagle S, Brody AS, Woods J, Johnson KM, Wang L, Marigowda G, et al. Feasibility of ultrashort echo time (UTE) MRI to evaluate the effect of Lumacaftor/Ivacaftor therapy in children with CF homozygous for F508del - Abstract – 809-109 MRI substudy submitted for NACFC November 2-4 2017 in Indianapolis. 2017.
42. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):752-8.
43. Fowler WS. Lung function studies; uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 1949;2(6):283-99.
44. Husemann K and Kohlhäufel M. Lung Clearance index - Messung und Anwendung. *Pneumologie*. 2015;12(6):490-9.
45. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*. 2013;41(3):507-22.
46. Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H and Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1180-5.
47. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(12):1068-73.
48. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):135-40.

49. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011;66(6):481-8.
50. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T and De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69(1):39-45.
51. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1216-25.
52. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):250-6.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf.
54. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiological reviews*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
55. Rowe SM, Miller S and Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2005;352(19):1992–2001.
56. Staufer K, Halilbasic E, Trauner M and Kazemi-Shirazi L. Cystic Fibrosis Related Liver Disease—Another Black Box in Hepatology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(8):13529–49.
57. Chen H, Ruan YC, Xu WM, Chen J and Chan HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Human reproduction update*. 2012;18(6):703–13.
58. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *Journal of clinical gastroenterology*. 1999;29(2):138–42.
59. Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009;102(11):793–8.
60. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL and Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9370):1671–6.
61. Strausbaugh SD and Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clinics in chest medicine*. 2007;28(2):279–88.
62. van der Doef HPJ, Kokke FTM, van der Ent CK and Houwen RHJ. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Current gastroenterology reports*. 2011;13(3):265–70.
63. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;36(6):1374–82.
64. Lindblad A, Glaumann H and Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1999;30(5):1151–8.

65. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L and Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcified tissue international*. 2010;86(1):1–7.
66. Koivula FNM, McClenaghan NH, Harper AGS and Kelly C. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia*. 2016;59(7):1350–5.
67. Ooi CY and Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(5):355–62.
68. Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, Viscovo S, Scotto R, Ferrari S, et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial. *PloS one*. 2014;9(2):e87796.
69. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13(6):529–36.
70. Hodges CA, Palmert MR and Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*. 2008;149(6):2790–7.
71. Stuppia L, Antonucci I, Binni F, Brandi A, Grifone N, Colosimo A, et al. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *European journal of human genetics : EJHG*. 2005;13(8):959–64.
72. Pencharz PB and Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2000;19(6):387–94.
73. Peterson ML, Jacobs DR and Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):588–92.
74. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746–50.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1266/Nutzenbewertung_Lumacaftor_Ivacaftor-G-BA.pdf.
76. McKone EF, Goss CH and Aitken ML. CFTR Genotype as a Predictor of Prognosis in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1441–7.
77. Moran O and Zegarra-Moran O. On the measurement of the functional properties of the CFTR. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(6):483–94.
78. Accurso FJ, Van Goor F, Zha J, Stone AJ, Dong Q, Ordonez CL, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *J Cyst Fibros*. 2014;13(2):139–47.
79. Johansen HK, Nir M, Høiby N, Koch C and Schwartz M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8742):631–4.
80. Kerem E and Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1996;22(6):387–95.
81. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A, et al. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med*. 1995;333(2):95–9.
82. Stern RC, Doershuk CF and Drumm ML. 3849+10 kb C-->T mutation and disease severity in cystic fibrosis. *Lancet*. 1995;346(8970):274–6.

83. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A, et al. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *The New England journal of medicine*. 1994;331(15):974–80.
84. Destatis. Lebenserwartung bei Geburt für Deutschland nach der Sterbetafel 2017/2019 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/09/PD20_377_12621.html.
85. European Medicines Agency. EPAR Symkevi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 27.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf.
86. Davies JC, Alton EFWF and Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;335(7632):1255–9.
87. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt H-G and Smaczny C. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf.
88. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition. 2011. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.cysticfibrosis.org.uk/~/_media/documents/the-work-we-do/care/consensus-docs-with-new-address/cystic-fibrosis-trust-standards-of-care.ashx?la=en.
89. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13:S23-S42.
90. Müller FM BJ, Rietschel E S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ - Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* 2013. [20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-0221_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06-abgelaufen.pdf.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2019-B-073 Ivacaftor. 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3270/2019-09-01_Invormationen-zVT_Ivacaftor-D-477.pdf.
92. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31(4):80-8.
93. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R and Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *The New England journal of medicine*. 2006;354(3):241–50.
94. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(6):567–73.
95. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(17):1707–15.
96. 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. *Pediatric pulmonology*. 2010;45(12):1167–72.

97. Sawicki GS, Sellers DE and Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: Challenges to disease self-management. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009;8(2):91–6.
98. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J and Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(1):64–72.
99. Yi MS, Tsevat J, Wilmott RW, Kotagal UR and 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? *The Journal of pediatrics*. 2004;144(6):711–8.
100. Cheney J, Vidmar S, Gailer N, Wainwright C and Douglas TA. Health-related quality-of-life in children with cystic fibrosis aged 5-years and associations with health outcomes. *J Cyst Fibros*. 2020.
101. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC and Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2347–54.
102. 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. *Pediatric pulmonology*. 2011;46(1):36–44.
103. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K and Cruz I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(6):582–8.
104. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD and Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2009;44(8):784–92.
105. Zupanic MV and Skerjanc A. Cystic fibrosis and career counselling. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(4):279-84.
106. Sens B and Stern M. *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012*. 2013. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abruflbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaetssicherung_mukoviszidose_2012.pdf
107. Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2018 Annual Data Report. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abruflbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/RegistryReport2018/2018RegistryAnnualDataReport.pdf>.
108. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 Patient Registry. Annual Data Report. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abruflbar unter: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
109. Registry UCF. Annual Data Report 2018. . [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abruflbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/uk-cf-registry/2018-registry-annual-data-report.ashx?la=en>.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor*. 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abruflbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5745/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_TrG.pdf.
111. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -*

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf.

112. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf.

113. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf.

114. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_BAnz.pdf.

115. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf.

116. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf.

117. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor: Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating Mutationen. 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf.

118. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. [Abgerufen am:

20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf.

119. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf.

120. Nährlich L (Hrsg.), Burkhart M and Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2015.pdf

121. European Medicines Agency. Assessment Report Orkambi International non-proprietary name: LUMACAFTOR / IVACAFTOR Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000. 2015. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orkambi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

122. Colombo C and Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10 Suppl 2:S7-15.

123. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. Journal of Cystic Fibrosis. 2008;7(5):450–3.

124. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie (Kinder-Richtlinie Stand: 14. November 2019) des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1998/Kinder-RL_2019-11-14_iK-2019-12-19.pdf.

125. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3C 2015. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1278/2015-12-08_Modul3C_Ivacaftor_2J.pdf.

126. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3D 2015. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1282/2015-12-08_Modul3D_Ivacaftor_R117H.pdf.

127. French CF Registry. Annual Data Report 2016. 2018. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/french_cf_patient_registry_-_report_on_2016_data.pdf.

128. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF20Bund Stand: Juli 2020 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf

129. Destatis. Bevölkerungsstand Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf; Stand 30.06.2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

130. Vertex Pharmaceuticals. Eigene Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation - AWG B. 2020.

131. Registry ECFSEP. Annual Data Report 2017 data 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf.

132. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Dutch Cystic Fibrosis Registry 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <https://ncfs.nl/wp-content/uploads/2020/10/CF-Registratie-rapport-2019-English.pdf>.

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 3-10 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 3-10: 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				
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht < 30 kg)	Oral: 1-mal täglich, eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 50 mg/75 mg morgens und 1-mal täglich eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends	Kontinuierlich	365
	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht ≥ 30 kg)	Oral: 1-mal täglich, eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg morgens und 1-mal täglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care (BSC)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell

	CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor):

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

Die empfohlene Dosis für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren beträgt täglich eine Tablette mit 50 mg Tezacaftor/75 mg Ivacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor mit 75 mg abends (Tagesgesamtdosis: 50 mg Tezacaftor und 150 mg Ivacaftor) für Kinder mit einem Körpergewicht < 30 kg sowie täglich eine Tablette mit 100 mg Tezacaftor/150 mg Ivacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor mit 150 mg abends (Tagesgesamtdosis: 100 mg Tezacaftor und 300 mg Ivacaftor) für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 30 kg. Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (1). Da es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel um ein Arzneimittel-Regime handelt, werden für die korrekte Darstellung des Verbrauchs und der Kosten von Tezacaftor/Ivacaftor in Abschnitt 3.3 in den folgenden Tabellen stets „Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)“ als zu bewertendes Arzneimittel ausgewiesen.

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Best Supportive Care):

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelner Behandlungsmodus zu beschreiben. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar. Mukolytische Medikamente verringern die Viskosität (Zähigkeit) des Bronchialsekrets. Bronchodilatoren erweitern die Atemwege und entzündungshemmende Präparate helfen bei der Therapie von CF-Patienten mit Asthma. Die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (3-7% NaCl) löst den Schleim in den unteren Atemwegen. Keimbesiedelung und Infektionen werden, oft in chronischen Therapieschemata, mit Antibiotika behandelt. Bei vielen CF-Patienten besteht zudem eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Neben den medikamentösen Therapien werden auch physiotherapeutische Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion angewendet. Darüber hinaus wird Untergewicht zudem oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese

symptomatischen Behandlungsstrategien werden dauerhaft über das ganze Jahr hinweg angewendet.

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

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

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

Tabelle 3-12 zeigt die verschiedenen unterschiedlichen, dauerhaft, täglich und bis zu 365 Tage im Jahr angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi.

Tabelle 3-12: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der CF (BSC) (repräsentative Beispiele)

Bezeichnung des im Rahmen der <i>Best Supportive Care</i> verwendeten Präparats	Wirkstoff	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*
Cayston®(2)	Aztreonam	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. 3x täglich über 28 Tage, danach mindestens 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus bei Bedarf.
Gernebcin® (3)	Tobramycin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 80 mg Tobramycin zur Anwendung im Vernebler 2x täglich
Colifin® (4)	Colistin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 80 mg Colistimethat-Natrium zur Anwendung im Vernebler 2-3x täglich
Pulmozyme® (5)	Dornase alfa	CF-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC > 40% des Normalwertes	Ampulle mit 2,5 ml Dornase alfa zur Inhalation 1x täglich
MucoClear® (6)	Hypertone Natriumchlorid-Lösung	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	2-4x täglich 4 ml Inhalationslösung
Pangrol® (7)	Pankreatin	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse	Kapseln mit 400 mg Pankreas-Pulver mit Lipase zur oralen Einnahme zu jeder Mahlzeit
*gemäß Fachinformationen (2-5, 7) oder Gebrauchsanweisung (6) der einzelnen Präparate, bezogen über Rote Liste oder Herstellerwebsite			

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht < 30 kg)	Oral: 1-mal täglich, eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 50 mg/75 mg morgens und 1-mal täglich eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends	365
	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht ≥ 30 kg)	Oral: 1-mal täglich, eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg morgens und 1-mal täglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends	365
Best Supportive Care			
Aztreonam (Cayston®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. 3x täglich über 28 Tage, danach mindestens 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus bei Bedarf.	182,5 (28 Tage-Zyklus mit und 28 Tage-Zyklus ohne Medikation)
Tobramycin (Gernebcin®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 80 mg Tobramycin zur Anwendung im Vernebler 2x täglich	365
Colistin (Colifin®)	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 80 mg Colistimethat- Natrium zur Anwendung im	bis zu 365, je nach Chronizität

		Vernebler 2-3x täglich	
Dornase alfa (Pulmozyme®)	CF-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC > 40 % des Normalwertes	Ampulle mit 2,5 ml Dornase alfa zur Inhalation 1x täglich	365
Hypertone Natriumchlorid-Lösung (MucoClear®)	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z.B. bei Mukoviszidose	2-4x täglich 4 ml Inhalationslösung	365
Pankreatin (Pangrol®)	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse	Kapseln mit 400 mg Pankreas-Pulver mit Lipase zur oralen Einnahme zu jeder Mahlzeit	365
* Gemäß Fachinformationen (2-5, 7) oder Gebrauchsanweisung (6) der einzelnen Präparate, bezogen über Rote Liste oder Herstellerwebsite.			

Die Informationen zu den Behandlungsmodi der für die zweckmäßige Vergleichstherapie beispielhaften Therapien wurden den entsprechenden Fachinformationen und Gebrauchsanweisungen entnommen (2-7). Bis auf Aztreonam handelt es sich dabei um Medikamente zur kontinuierlichen Einnahme. Die Fachinformation zu Aztreonam gibt einen 28-tägigen Behandlungszyklus vor, wobei zwischen den Behandlungszyklen eine 28-tägige Pause vorgegeben ist (2). Demzufolge ergeben sich über das Jahr hinweg 7 Behandlungszyklen mit insgesamt 182,5 Behandlungstagen.

Die Behandlungsstrategie mit Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert primär die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. Dennoch stellt die Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) keine Heilung der CF dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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. Patienten-Gruppe	Behandlungstagen 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				
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht < 30 g)	365	Tezacaftor: 50 mg/ Ivacaftor: 150 mg [täglich 1 Filmtablette à 50 mg Tezacaftor/75 mg Ivacaftor morgens und 1 Filmtablette Ivacaftor 75 mg abends = 0,05 g/0,15 g DDD (DDD für Tezacaftor liegt nicht vor)].	Tezacaftor/Ivacaftor: 0,05 g/0,075 g x 365 Tage = 18,25g pro Jahr/27,38g pro Jahr Ivacaftor: 0,075 g x 365 Tage = 27,38 g pro Jahr
	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel	365	Tezacaftor: 100 mg/ Ivacaftor: 300 mg [täglich 1 Filmtablette à 100 mg Tezacaftor/150 mg Ivacaftor morgens und 1 Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends	Tezacaftor/Ivacaftor: 0,1 g/0,15 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr/54,75 g pro Jahr Ivacaftor: 0,15 g x 365 Tage = 54,75 g pro Jahr

	eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht ≥ 30 g)		= 0,1 g/0,3 g DDD (DDD für Tezacaftor liegt nicht vor)].	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Best Supportive Care</i>	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patientenindividuell

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).

Die Angaben zu den Dosierungen von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1). Die Angaben zu den Defined Daily Doses (DDD) stammen aus der amtlichen Auflistung der DDD des WiDO (Wissenschaftliches Institut der AOK) (8). Ist keine amtliche DDD gelistet oder weicht die in den Fachinformationen angegebenen Tagesdosen von der amtlichen DDD ab, wird der Verbrauch als durchschnittlicher Jahresverbrauch angegeben (Anzahl der Anwendungen pro Jahr (365) * empfohlene Dosierung aus den entsprechenden Fachinformationen).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) wird die jeweilige BSC herangezogen. Diese 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. Daher ist der einzelne Jahresdurchschnittsverbrauch für BSC nicht sinnvoll darstellbar.

Tabelle 3-15 zeigt die verschiedenen Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit dem entsprechenden Jahresdurchschnittsverbrauch. Dabei handelt es sich auch hier um theoretische Werte, die von der realen Patientensituation deutlich abweichen können.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Aztreonam (Cayston®)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	182,5 (7 Zyklen à 28 Tage pro Jahr)	3 x 75 mg	182,5 x 225 mg DDD = 41,06 g pro Jahr
Tobramycin (Gernebcin®)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	365	2 x 80 mg	365 x 160 mg DDD = 58,4 g pro Jahr
Colistin (Colistin CF®)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	365	2 – 3 x 1 - 2 Mio. I.E. (2 - 6 Mio. I.E.)	365 x 2 Mio. I.E. = 730 Mio I.E. bis 365 x 6 Mio. I.E. = 2,19 Mrd I.E. pro Jahr
Dornase alfa (Pulmozyme®)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	365	1 x 2,5 mg	365 x 2,5 mg DDD = 0,9125 g pro Jahr
Hypertone Natriumchlorid-Lösung (MucoClear®)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	365	2 – 4 x 4 ml	365 x 8 ml = 2,920 l bis 365 x 16 ml = 5,840 l pro Jahr
Pankreatin (Pangrol®)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	365	3 – 6 x 160,00-222,22 mg	365 x 480 mg = 175,2 g bis 365 x 1,33 g = 486,7 g pro Jahr
*DDD für das jeweilige Medikament aus: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019 (8). Es handelt sich um theoretische Durchschnittswerte, die je nach individueller Patientensituation deutlich abweichen können.				

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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Tezacaftor/Ivacaftor: 6.404,90 € (28 Filmtabletten à 50 mg Tezacaftor/75 mg Ivacaftor) + Ivacaftor: 8.221,15 € (28 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor)	Tezacaftor/Ivacaftor: 6.037,93 € (1,77 ¹ ; 365,20 ²) + Ivacaftor: 7.750,45 € (1,77 ¹ ; 468,93 ²)
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Tezacaftor/Ivacaftor: 6.404,90 € (28 Filmtabletten à 100 mg Tezacaftor / 150 mg Ivacaftor) + Ivacaftor: 8.221,15 € (28 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor)	Tezacaftor/Ivacaftor: 6.037,93 € (1,77 ¹ ; 365,20 ²) + Ivacaftor: 7.750,45 € (1,77 ¹ ; 468,93 ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Best Supportive Care</i>	Patientenindividuell: siehe nachfolgender Text	Patientenindividuell: siehe nachfolgender Text
¹ Pflichtrabatt der Apotheke		
² Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1		

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

temporären Mehrwertsteuersatzes von 16 Prozent wird verzichtet, da dieser zum Zeitpunkt des G-BA Beschlusses nicht mehr relevant sein wird.

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

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde die jeweils wirtschaftlichste Packung gewählt. Importierte Arzneimittel, sowie Arzneimittel außer Vertrieb wurden nicht berücksichtigt. Die jeweiligen Informationen zu den Kosten entstammen der Lauer-Fischer Datenbank (Stand: 15.10.2020).

Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor):

Tezacaftor/Ivacaftor:

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

Ivacaftor:

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

Best Supportive Care:

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-Steuer entnommen. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berechnet als die Apothekenabgabepreise abzüglich der Pflichtrabatte der Apotheken sowie der pharmazeutischen Unternehmer.

Tabelle 3-17: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente

Bezeichnung der Therapie	Kosten (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
Aztreonam (Cayston®, Gilead)	3.673,20 € (84 Fl. Pulv. à 75 mg)	3.464,93 € (1,77 ¹ ; 206,50 ²)
Tobramycin (Gernebcin®, Infectopharm)	775,29 € (60 Ampullen 2 ml à 80 mg)	703,29 € (1,77 ¹ ; 70,23 ²)
Colistin (Colistin CF, Teva)	894,08 € (56 Fl. Pulv. à 80 mg [1.000.000 IE])	850,40 € (1,77 ¹ ; 41,91 ²)
Dornase alfa (Pulmozyme®, Roche)	1.145,29 € (30 Ampullen 2,5 ml à 2,5 mg [2.500 E.])	1.080,72 € (1,77 ¹ ; 62,80 ²)
Hypertone Natriumchlorid-Lösung (Natriumchlorid 3%)	41,53 € (60 Ampullen 4 ml à 120 mg)	41,53 €
Pankreatin (Pangrol®, Berlin-Chemie)	43,27⁵ € (200 msr. Hartkps. à 200 mg = 20.000 Ph. Eur.-E.)	41,11 € (2,16 ¹)
¹ Pflichtrabatt der Apotheke ² Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 ³ Festbetrag (Stufe I) für Pangrol: 43,27 €		

Quelle: Rote Liste, Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2020)

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 erheblich variieren kann. Dies bestätigen auch die vorliegenden G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet der CF, in der die Kosten als patientenindividuell ausgewiesen werden (9, 10). Aus diesem Grund werden in Abschnitt 3.3.3 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.

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				
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht < 30 kg)	--	--	--
	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht ≥ 30 kg)	--	--	--
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patientenindividuell

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.

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor entnommen (1, 11). Für diese Wirkstoffe fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

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
keine	

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

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

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			
Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht < 30 kg)	--	--
	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht ≥ 30 kg)	--	--
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Patientenindividuell	Patientenindividuell

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezacaftor/ Ivacaftor (plus Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht < 30 kg)	Tezacaftor/ Ivacaftor 78.708,70 € Ivacaftor 101.032,60 €	-	-	179.741,30 €
	Patienten zwischen 6 und 11 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutation haben (Körpergewicht ≥ 30 kg)	Tezacaftor/ Ivacaftor 78.708,70 € Ivacaftor 101.032,60 €	-	-	179.741,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Best Supportive Care</i>	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	Patienten-individuell: siehe nachfolgender Text	Patienten-individuell: siehe nachfolgender Text	Patienten-individuell: siehe nachfolgender Text	Patienten-individuell: siehe nachfolgender Text
*Für die Jahrestherapiekosten zu BSC wird aufgrund der hohen Varianz in den Kosten abweichend von der Tabelle 3-17 auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen (siehe unten).					

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

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
CAYSTON (Aztreonam)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	22.583,93
COLISTIN CF (Colistin)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	11.085,57 € – 33.256,71 €
PULMOZYME® (Dornase alfa)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	13.148,80 €
NATRIUMCHLORID 3% (Natriumchlorid hyperton)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	505,24 € – 1.010,49 €
GERNEBCIN (Tobramycin)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	8.556,63 €
PANGROL 20.000® (Pankreatin)	Zielpopulation – Anwendungsgebiet B	225,08 - 450,16

Quelle: (12), Stand Lauer-Tabax: 15.10.2020

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 erheblich variieren kann. Für die Kosten der BSC werden daher nicht die in Tabelle 3-17 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 (13). 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 (14). 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 (15). 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 (16, 17).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeit steht für Patienten in der Zielpopulation – Anwendungsgebiet B kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass sukzessive alle in Frage kommenden Patienten behandelt werden können.

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

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

In den ersten Jahren nach der Indikationserweiterung kann nicht realistisch davon ausgegangen werden, dass alle für eine Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) in Frage kommenden Patienten auch tatsächlich damit behandelt werden. Durch einige zu erwartende Therapieabbrüche und wegen einer generell nicht zu erwartenden 100%-igen Therapietreue-

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.

Die Arzneimittelkosten inkl. der Apothekenabgabepreise und Rabatte wurden der Lauer-Taxe (Stand 15.10.2020) entnommen. Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die angegebenen Kosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen gemäß der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

Für die Bestimmung der Behandlungsmodi für die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor sowie den Vertretern der BSC wurden die Fachinformationen der jeweiligen Präparate (2-7) herangezogen.

Die amtliche Fassung des ATC-Index mit den entsprechenden Defined Daily Doses (DDD) wurde vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) erstellt und vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben (8). Dieses Dokument diente als Grundlage für die Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs der einzelnen Vertreter der BSC.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. EPAR Symkevi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 27.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency. EPAR Cayston® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cayston-epar-product-information_de.pdf.
3. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation: GERNEBCIN 40 mg/1 ml / GERNEBCIN 80 mg/2 ml. Stand: September 2019.
4. Pari Pharma GmbH. Fachinformation: ColiFin® 1 Mio I.E., Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. Stand: Oktober 2018.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation: Pulmozyme (2.500 E./2,5 ml). Stand: April 2017.
6. Pari Pharma GmbH. Gebrauchsanweisung MucoClear 6%. Stand: Juli 2018.
7. Berlin-Chemie AG. Fachinformation: Pangrol 40 000. Stand Dezember 2014.
8. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutische chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. 2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf.
11. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 27.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf.
12. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Eigene Berechnungen zu Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) -AWGB. 2020.
13. Eidt-Koch D, Wagner TO, Mittendorf T and 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.

14. Baltin CTH, Smaczny C and Wagner TO. Medikamentöse Behandlung von Mukoviszidose – Kostenstruktur und Einsparpotenzial der ambulanten Behandlung. *Medizinische Klinik*. 2010;105(12):887-900.
15. Heimeshoff M, Hollmeyer H, Schreyogg J, Tiemann O and Staab D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(9):763-77.
16. Rubin J, Bonafede M, Sikirica S, Limone B, Adolph N and Konstan M. P183 Burden of illness in school-aged patients with cystic fibrosis (CF) in the united states. *Thorax*. 2016;71:A183-A.
17. Rubin J, Bonafede M, Sikirica S, Limone B, Adolph N and Konstan M. Burden of Illness in School-Aged Patients With Cystic Fibrosis in the United States. *British Thoracic Society Winter Meeting 2016; 7-9 December 2016 London, UK,2016*.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation gemäß Stand November 2020 (1) zu Tezacaftor/Ivacaftor.

4.1 Anwendungsgebiete

Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.*

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren muss die Dosierung gemäß den Angaben in Tabelle 3-23 erfolgen.

Tabelle 3-23: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Jahren

Alter	Morgens (1 Tablette)	Abends (1 Tablette)
6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht < 30 kg	Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Ivacaftor 75 mg
6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg	Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Ivacaftor 150 mg
≥ 12 Jahre	Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosen müssen im Abstand von etwa 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

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

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

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin), ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 3-24 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 3-24: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	<p>Abwechselnd jeden Morgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. <p>Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>	<p>Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	<p>Abwechselnd jeden Morgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. <p>Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>	<p>Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>
12 Jahre und älter	<p>Abwechselnd jeden Morgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. <p>Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>	<p>Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu den Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 3-25. Zur Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung des Arzneimittels bei diesen Patienten nur dann empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist Symkevi in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung für Symkevi notwendig.

Tabelle 3-25: Dosierungsempfehlungen für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symkevi bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, da derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die andere Arten der Anwendung unterstützen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten nach Organtransplantation

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

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

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Symkevi- und Ivacaftor-Dosis ist erforderlich, wenn die Kombination gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 in Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Katarakte Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Behandlung mit mit Ivacaftor enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tezacaftor und Ivacaftor

CYP3A-Induktoren

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

die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren deutlich herabgesetzt sein wird; die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird daher nicht empfohlen.

Beispiele für starke CYP3A-Induktoren sind Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor (gemessen anhand der AUC) um das 4-Fache und erhöhte die AUC von Ivacaftor um das 15,6-Fache. Die Symkevi-Dosis sollte angepasst werden, wenn es gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 3-25 in Abschnitt 4.2).

Beispiele für starke CYP3A-Inhibitoren sind Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin.

Physiologiebasierte pharmakokinetische Modelle deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol, einem mäßigen CYP3-Inhibitor, die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor (AUC) um das etwa 2-Fache erhöhen könnte. Die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol erhöhte die Ivacaftor-AUC um das 3-Fache. Die Dosis von Symkevi und Ivacaftor ist anzupassen, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 3-25 in Abschnitt 4.2).

Beispiele für mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind Fluconazol, Erythromycin und Verapamil.

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

Wechselwirkungspotenzial von Tezacaftor/Ivacaftor mit Transportern

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

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ivacaftor kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp ist. Ivacaftor und seine Metaboliten sind *in-vitro*-Substrate von BCRP. Aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von

intaktem Ivacaftor ist nicht damit zu rechnen, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor und M1-IVA verändert, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA voraussichtlich nicht klinisch relevant sind.

Ciprofloxacin

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

Arzneimittel, die von Tezacaftor und Ivacaftor beeinflusst werden:

CYP2C9-Substrate

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

CYP3A, Digoxin und andere P-gp-Substrate

CYP3A-Substrate

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

Digoxin und andere P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

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

OATP1B1-Substrate

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde zusammen mit Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, untersucht und hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von

Pitavastatin (1,24-fach erhöhte Bioverfügbarkeit, basierend auf der AUC). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Symkevi ist keine Dosisanpassung von OATP1B1-Substraten erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Tezacaftor

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

Ivacaftor

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in der folgenden Tabelle 3-26. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurde dem EU-Risk-Management-Plan für Symkevi[®] entnommen (2).

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Symkevi[®]

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

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf:

- der Fachinformation Stand November 2020 zu Symkevi[®] (plus Kalydeco[®]) (1),
- dem EU-Risk Management-Plan zu Symkevi[®] (plus 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. European Medicines Agency. EPAR Symkevi[®] Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 27.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. Risk Management Plan zu Symkevi[®](Tezacaftor/Ivacaftor) Version 3.0. 2020.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			
1	Genotypisierung	Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, <u>muss</u> das Vorliegen einer der oben aufgeführten Mutationen mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden. (S.2, 4.2)	ja
2	Kontrolle der Transaminasewerte	Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich <u>empfohlen</u> . (S.6, 4.4)	nein
3	Augenuntersuchungen	Katarakte: Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen <u>empfohlen</u> . (S.7, 4.4)	nein
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
4	Überprüfung des INR-Wertes	Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger	nein

		Anwendung von Warfarin und Symkevi in Kombination mit Ivacaftor eine Überwachung der INR (International Normalized Ratio) <u>empfohlen</u> . (S. 8, 4.5)	
5	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es <u>muss</u> eine angemessene Überwachung durchgeführt werden. (S. 8, 4.5)	Ja
Überdosierung			
6	Überprüfung der Vitalparameter	Es sind keine Risiken in Zusammenhang mit einer Überdosierung von Symkevi bekannt und bei einer Überdosierung steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung <u>besteht aus</u> allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 11, 4.9)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

November 2020 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.

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

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

Version: 4. Quartal 2020 (2).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency. EPAR Symkevi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 27.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 4. Quartal 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2020.pdf.