

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 A

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten von 6-11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

**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	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	14
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF	19
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren	23
Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2014 bis 2018 (berichtete Werte) und von 2019 bis 2024 (Extrapolation).....	28
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	31
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-9: Repräsentative Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten.....	48
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	58
Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlungen	62
Tabelle 3-18: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren.....	63
Tabelle 3-19: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion.....	65
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Kalydeco®	75
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	78

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	ATP Binding Cassette
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
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-assoziierter Diabetes
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CT	Computertomographie
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DDD	Defined Daily Dose
DIOS	Distales Darmverschluss-Syndrom
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
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.S.	im Sinne
IU	International Unit
kg	Kilogramm
LCI	Lung Clearance Index
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
PK	Pharmakokinetik
RMP	Risk Management Plan
SF	Short-Form
SGB	Sozialgesetzbuch
ULN	Upper Limit of Normal
US CFFPR	United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) bezieht sich auf die Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind (Anwendungsgebiet A) (1).

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU werden erfüllt. Hierdurch sind Ivacaftor und Tezacaftor/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 Ivacaftor jedoch für die Kalendermonate Januar 2018 bis einschließlich Dezember 2018 den Schwellenwert von 50 Mio. € Umsatz auf Basis der Apothekenverkaufspreise einschließlich Umsatzsteuer überschritten hat (4), entfallen die genannten Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor somit den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V (4). Mehrere Nutzenbewertungen zu den zu den maßgeblichen Zeitpunkten bestehenden Indikationen für Ivacaftor wurden bereits durch G-BA Beschlüsse per 20.02.2020 und 04.06.2020 abgeschlossen.

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

Zur Darstellung der Evidenz von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del), wird im Modul 4 A dieses Nutzendossiers (Anwendungsgebiet A) die zVT Lumacaftor/Ivacaftor herangezogen. Dieser Kombination wurde bereits in den zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA ein beträchtlicher (Patienten ab 12 Jahren, (5)) bzw. ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Patienten von 2 bis 5 Jahren, (6), und Patienten von 6 bis 11 Jahren, (7)) attestiert. Die zVT wird – ebenso wie das zu bewertende Kombinationsarzneimittel Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) – zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie (best supportive care, BSC) angewandt und auch so in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 09. August 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer 2017-B-086) (8). Darin wurde u.a. das Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) bei CF-Patienten ab 12 Jahren erörtert. Für Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: „Für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor. Alle in den Studien eingeschlossenen Patienten sollen darüber hinaus die bestmögliche symptomatische Therapie zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erhalten (best supportive care, BSC).“ (8, 9)

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 Lumacaftor/Ivacaftor für hF508del Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter bestätigt hat (9).

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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die hF508del sind (Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers), fand kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt. Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit CF, die hF508del im CFTR-Gen sind, im August 2017 (Alter ab 12 Jahren) festgelegte und im März 2020 (Alter ab 12 Jahren) bestätigte zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor auch für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren gültig ist. In der Zeit seit den letzten Beratungen zu Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) (8, 9) 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 (9).

Für das hier vorliegende, sogenannte „Spiegeldossier“ für Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) gilt die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend.

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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) wurden der Fachinformation entnommen (1). Die Angaben zum Status der zu bewertenden Arzneimittel-Kombination Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 die Patienten ab 12 Jahren zitiert (8, 9).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 27.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-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 den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro. 2019.
5. 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 – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf.

6. 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.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-086 - Tezacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose. 2017.
9. 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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

Pathophysiologie der CF

Die CF wird durch Defekte im 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 ATB Binding Cassette-Transporter (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 Chloridionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (6, 7). Eine verringerte Aktivität des CFTR-Proteinkanals 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.

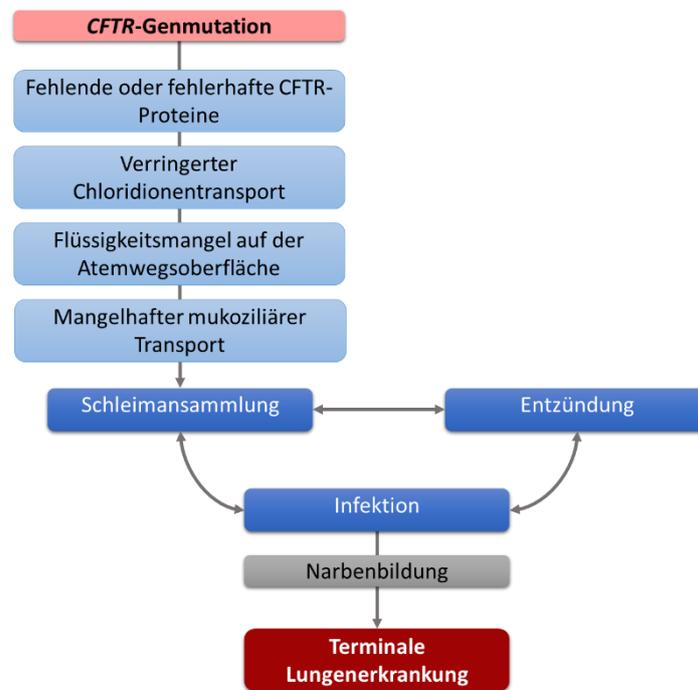


Abbildung 3-1: Pathophysiologie der zystischen Fibrose in den Atemwegen

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 Chloridionenkanals 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)

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

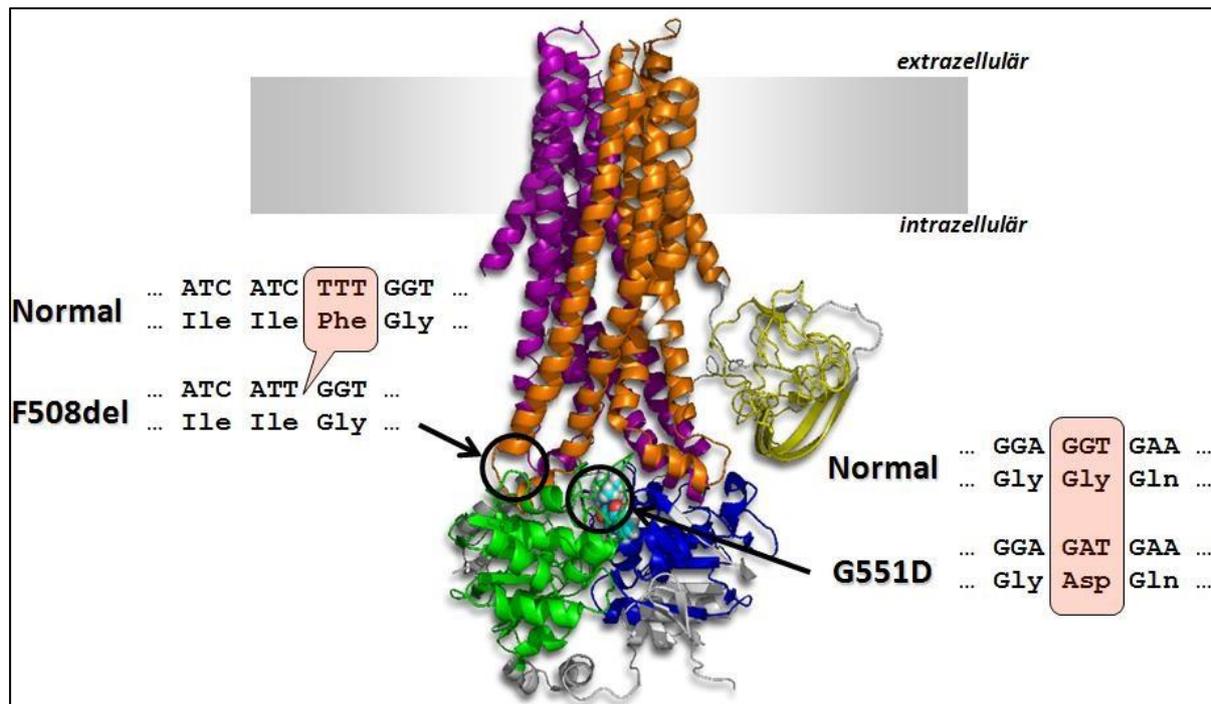


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutation F508del im CFTR-Protein

Quelle: modifiziert nach (16)

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

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

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

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

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

Pankreasinsuffizienz, höhere Chloridwerte im Schweiß und eine schnellere Krankheitsprogression als Patienten mit einer weniger beeinträchtigenden Mutation (19-22). Klinisch leiden diese Patienten unter einer schlechten körperlichen Entwicklung, rezidivierenden Atemwegsinfektionen, haben schlechte Lungenfunktionswerte und entwickeln eine frühe Pankreasinsuffizienz (19, 23).

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

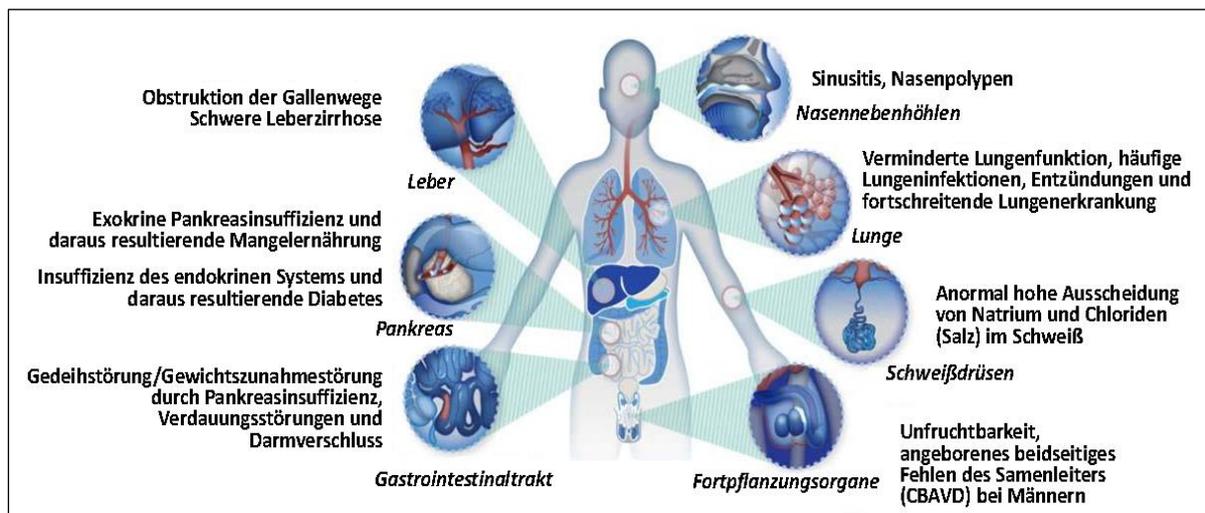


Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen der CF

Quelle: Eigene Darstellung nach (4)

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

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

Bei vielen CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei die Häufigkeit der Infektionen mit dem Alter zunimmt. Bei 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 bei minderjährigen CF-Patienten bei 19,8% und bei erwachsenen CF-Patienten bei 57,3 % (29). Nach der Erstbesiedelung mit Bakterien kommt es allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Bei 9,8 % der Kinder und Jugendlichen und 53,1 % der Erwachsenen mindestens einmal jährlich eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* nachweisbar (2). Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentzündungen führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet (7). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (30, 31). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht reversibel (32). Sie sind daher mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (33) und einer frühen Mortalität assoziiert (34, 35).

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

Für die Einschätzung des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung sowie die Beurteilung des Verlaufs der CF ist das FEV₁ in Prozent des Normwertes (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 (38, 39). Das FEV₁ ist ein bedeutsamer Prädiktor für das Patientenüberleben (22), was anhand verschiedener Modelle bestätigt wurde (40-44). 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 (45). 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 (46). Der Genotyp hF508del ist einer der stärksten Risikofaktoren für den Abfall der Lungenfunktion (gemessen in FEV_{1%}) (47). 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 (48).

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 Sensitivität der Spirometrie nicht ausreicht um die Lungenfunktionseinbußen zu erfassen. Trotzdem sind strukturelle Beeinträchtigungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomographie (CT)) deutlich erkennbar (49, 50); funktionell ist die Ventilationshomogenität (und damit die Lungenfunktion in einem früheren Stadium als spirometrisch feststellbar) bereits reduziert. Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch extrem wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinsten Atemwegen und Lungenbläschen) hat sich der Lung Clearance Index (LCI) als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (51).

Der Gasauswaschtest – den es als Methode bereits seit über 70 Jahren gibt (52) – ist inzwischen standardisiert und von der Gerätetechnik entwickelt, so dass er in der Routine einsetzbar ist (53). Es existiert seit 2013 ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society und der American Thoracic Society zum Gasauswaschtest (54), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (53). Der LCI ist ein globales Maß der Ventilationsinhomogenität. Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“) umgewälzt werden muss, um ein Markergas 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% (55). Es existieren mittlerweile Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (55). 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 (56, 57).

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 (58). 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 (59), sowie spätere Lungenfunktionsverschlechterungen und Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (51, 58-60). 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 (61), kann frühzeitig entgegengewirkt werden, was insbesondere bei Einsatz der kausalen Therapie mit Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 (62).

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 (63, 64), CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD) (65) und CF-assoziiertes Diabetes (CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (65, 66). Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF

Klinisches Bild	Prävalenz	Beginn
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85 % (67); bei F508del homozygoten Patienten >90 % (19, 68)	Säuglingsalter, Kindheit
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20 % (69, 70) Distales Darmverschluss-Syndrom (DIOS): 15 % (69)	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97 % (66)	Säuglingsalter
Lebererkrankung	27-35 % (71, 72)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5 %, Osteopenie: 38 % (73)	Jugend/Erwachsenenalter
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50 % im Alter von 30 Jahren (44)	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 (74).

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, 70). Bei über 80 % der CF-Patienten in Deutschland liegt eine exokrine **Pankreasinsuffizienz** vor, ungefähr 35 % aller CF-Patienten leiden an CFLD (2). Die besonders schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind mit > 90 % nahezu allesamt pankreasinsuffizient (19, 68).

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 (75), bereits bei Neugeborenen kommt es häufig zum Mekoniumileus (40, 70).

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 (76). 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)) (66). Dadurch bedingt tritt bei Männern mit Mutationen im CFTR-Gen häufiger eine Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) auf (77).

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 (78). Das betrifft ungefähr 5 % aller CF-Patienten in Deutschland (2).

Die CF geht oft mit einem schlechteren **körperlichen Wachstum** und einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher: Möglicherweise führt die Lungenerkrankung zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, in der Regel zusammen mit einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas und einer daraus resultierenden Malabsorption (79). 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 (80). Eine **Gedeihstörung** mit verringertem Body-Mass-Index (BMI) als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar (81). 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 (38, 39, 82).

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

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge (44). In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose (4). In Deutschland lag gemäß einer Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers für alle Patienten des Registers das mediane Sterbealter im Jahr 2018 bei 33 Jahren. Die Haupttodesursachen waren kardiopulmonale Erkrankungen (69,0 %) (2).

In den USA betrug 2008 das mediane vorhergesagte Überleben bei Patienten mit zystischer Fibrose ungeachtet der zugrundeliegenden Mutation 37,4 Jahre [95% CI (35,0; 40,1)] (83). Eine Auswertung des US-amerikanischen CF-Datenregisters CFFPR von Patienten, die 2010 geboren und diagnostiziert wurden, zeigte, dass Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen ein geringeres medianes vorhergesagtes Überleben von 37 Jahren (84) haben, verglichen mit 46 Jahren bei dem Durchschnitt aller CF-Patienten ohne homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen (84). Da die F508del-Mutation zahlenmäßig bei weitem die Mehrheit aller einzelnen CF-Mutationen mit Krankheitswert ausmacht (in Deutschland sind ca. 46 % der CF-Patienten F508del homozygot (2)), sind die Implikationen auch für das Gesundheitswesen besonders relevant.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist die Kombinationstherapie der Wirkstoffe Ivacaftor (Kalydeco®) in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) im hier relevanten Anwendungsgebiet A angezeigt zur Behandlung von Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (85). Innerhalb des Anwendungsgebietes A bestehen keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen. Damit entspricht die Zielpopulation im Anwendungsgebiet A der Population der genannten Teilindikation für Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die CF-Symptome sind individuell sehr verschieden und unterscheiden sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind schwer betroffen (19-22). Diese leiden an einer schweren und progredienten Multi-System Organdysfunktion, die hauptsächlich in den Lungen und im

Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert (4, 86). Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten.

Derzeitige Therapieoptionen

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

Für Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation im CFTR-Gen steht ab einem Alter von 2 Jahren zudem die kausale Therapie mit dem Kombinationspräparat Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) zur Verfügung. Lumacaftor/Ivacaftor gehört zur pharmazeutischen Klasse der CFTR-Modulatoren. Das Wirkprinzip beruht auf der direkten Veränderung und Modulation des mutationsbedingt geschädigten CFTR-Proteins: Lumacaftor ist ein CFTR-Korrektor, der intrazellulär die Faltung und den Transport fehlerhafter CFTR-Proteine verbessert und so die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran erhöht; Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der die Funktionalität der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine verbessert. In Summe bewirkt Lumacaftor/Ivacaftor, dass eine größere Menge funktionaler CFTR-Proteine zur Verfügung steht und der Chloridtransport verbessert wird. Damit war Lumacaftor/Ivacaftor bis zur Zulassung von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) das einzige Medikament, das bei hF508del Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren zugelassen ist und sich direkt gegen die Ursache der Erkrankung richtet (90, 91). Die Therapie mit Lumacaftor führt jedoch zur Induktion von CYP3A4 und dadurch zu Wechselwirkungen mit einer Vielzahl an Medikamenten. Für diese Medikamente wird eine gemeinsame Anwendung mit Lumacaftor entweder nicht empfohlen oder es muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden (gilt z.B. für Antiphlogistika (Ibuprofen), bestimmte Antibiotika und Antimykotika) (92). Im Gegensatz zu Lumacaftor, führt Tezacaftor nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential für Arzneimittelwechselwirkungen (85, 93). Dies hat für CF-Patienten, die im Rahmen der symptomatischen BSC meist eine Vielzahl weiterer Medikamente einnehmen, spürbare Vorteile. Insbesondere gilt dies für CF-Patienten im Kindesalter. Aufgrund der ohnehin geringeren Auswahl an Medikamenten, die in ihrer Altersgruppe zugelassen sind, ist eine Therapieoption zur Behandlung der CF mit niedrigem Arzneimittelwechselwirkungspotenzial von großer Relevanz.

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien gemäß der Leitlinien der European Cystic Fibrosis Society und der deutschen S3 Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ (89, 94) sowie die seit 2012 zugelassenen ursächlichen Therapien Ivacaftor (Kalydeco® (95)) und das seit 2015 zugelassene Kombinationspräparat aus Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® (91)). Die zitierten und hier relevanten Leitlinien sind beide aktualisiert worden, als Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor noch keine Zulassung besaßen und daher dort noch nicht erwähnt sein konnten. In einer Überblicksarbeit zu Diagnose und Therapie der CF aus 2017 (96) werden diese kausalen

Therapieoptionen jedoch gewürdigt und es wird eingeschätzt, dass diese zusammen mit den symptomatischen Therapien die Grundlage für eine Verbesserung der Lebensperspektive der CF-Patienten bilden werden. Eine vergleichsweise geringe Zahl der empfohlenen symptomatischen medikamentösen Therapieoptionen verfügt über eine spezifische Zulassung bei CF: lediglich Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam.

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

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
Mit Indikation bei zystischer Fibrose (97)		
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
CFTR-Potentiator	Ivacaftor (CFTR-Potentiator)	Der CFTR-Potentiator verbessert die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine (Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht) und verbessert somit den Chloridtransport Ivacaftor als Monotherapie ist in der Altersgruppe 6 bis 11 Jahre angezeigt bei Patienten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R sowie in Patienten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.
Festkombination eines CFTR-Potentiators mit einem -Korrektor	Festkombination Lumacaftor (CFTR-Korrektor)/Ivacaftor (CFTR-Potentiator)	Der CFTR-Korrektor und der CFTR-Potentiator erhöhen sowohl die Anzahl bzw. verbessern die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine und erhöhen somit den Chloridtransport Lumacaftor/Ivacaftor als Kombinationstherapie ist in der Altersgruppe 6 bis 11 Jahre angezeigt bei Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind
Ohne Indikation bei zystischer Fibrose		
Bronchodilatoren (94, 98)	Salbutamolsulfat	β_2 -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert (99)	3-7 %-iges NaCl	Inhaliertes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika (100)	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika (101)	Azithromycin	Antibiotika / Entzündungshemmer

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

Trotz der verfügbaren Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen für CF, welche die Symptome der CF-Patienten behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher (102, 103). 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 (104, 105). 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 (106). Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) (107), einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche die Lebensqualität von CF-Patienten reduzierende Faktoren (108). Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (109). Infolgedessen treten Depressionen bei CF-Patienten (109) und deren Pflegepersonen (110) 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 (111).

Zwar konnten diese Therapien die Lebenserwartung der CF-Patienten in den letzten Jahrzehnten erheblich steigern, dennoch liegt das Alter im Todesfall bei CF-Patienten derzeit im Median bei 27,5-35,1 Jahren (29, 112-114). 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, 112, 113). Da diese Daten alle CF-Patienten einschließen, dürfte die Lebenserwartung konkret für die schwer betroffenen Patienten mit homozygoter F508del-Mutation eher noch geringer sein.

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung selbst und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der CF-Patienten, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen. Mit dem Kombinationspräparat Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) liegt im Anwendungsgebiet A bereits eine wirksame Therapie vor. Dieser wurde bereits in den zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA ein beträchtlicher (Patienten ab 12 Jahren, (115)) bzw. ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Patienten von 2 bis 5 Jahren, (116), und Patienten von 6 bis 11 Jahren, (117)) attestiert. Jedoch stellt Lumacaftor/Ivacaftor für einige Patienten, beispielsweise aufgrund der Verträglichkeit oder dem Interaktionspotential mit Begleitmedikationen, keine Option dar.

Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf

Mit der Kombinationstherapie Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) steht für CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, neben Lumacaftor/Ivacaftor eine zweite kausale Therapie zur Verfügung. Grundsätzlich ist das Wirkprinzip beider Kombinationspräparate identisch:

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

Im Gegensatz zu Lumacaftor führt Tezacaftor nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential für Arzneimittelwechselwirkungen (93). Das verbesserte Arzneimittelwechselwirkungsprofil erlaubt eine bessere Auswahl nicht nur der Ko-Medikation, sondern auch vieler weiterer Medikamente (118, 119). Dies ist besonders für Kinder von großer Relevanz, da ohnehin deutlicher weniger Medikamente in ihrer Altersgruppe zugelassen sind. Die Wichtigkeit dieser Aspekte wurde bereits in der mündlichen Anhörung zu Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) durch klinische Experten vorgestellt und diskutiert (120).

Somit adressiert die Kombinationstherapie Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) den therapeutischen Bedarf bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit dieser schweren, bisher nicht heilbaren Erkrankung, da damit für diese Patienten eine weitere kausale, krankheitsmodulierende Therapie zur Verfügung steht, die im Rahmen klinischer Prüfungen für Patienten ab 6 Jahren (121-124) sowie im Versorgungsalltag bei Patienten ab 12 Jahren eine gute Verträglichkeit zeigt. Insbesondere treten unerwünschte respiratorische Ereignisse (z.B. Dyspnoe, Brustenge und anormale Atmung), die bei Therapiebeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung häufig beobachtet werden und auch mit Therapieabbrüchen einhergehen (125), bei Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) deutlich seltener auf. Zudem konnte in einer klinischen Studie bei Patienten ab 12 Jahren, die aufgrund von unerwünschten respiratorischen Ereignissen die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abgebrochen haben, die Sicherheit von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) gezeigt werden

(126). Auch bei jüngeren Patienten ab 6 Jahren treten solche unerwünschten respiratorischen Ereignisse unter einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor auf, jedoch seltener. Während der klinischen Phase-III-Studie (VX14-809-109) zur Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Ereignisse bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 18% im Vergleich zu 13% bei Patienten, die ein Placebo erhielten (127). Im Rahmen der Studie VX15-661-113 (klinische Phase-III-Studie für die vorliegende Indikationserweiterung) betrug die Inzidenz der unerwünschten respiratorischen Ereignisse unter Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) dahingegen nur 2.9%. Keines der respiratorischen Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Studienabbruch (128).

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 (29) wurden bereits als valide Quelle in den Nutzenbewertungen zu Tezacaftor/Ivacaftor (129-131), Lumacaftor/Ivacaftor (62, 116, 132) und Ivacaftor (38, 133-137) 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 (38). Die aktuelle Quelle (2) wurde daher für das vorliegende Dossier herangezogen.

Im Berichtsband 2018 aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register werden 6.340 registrierte CF-Patienten aufgeführt. Unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (6.289 Patienten) wurden 2.940 Patienten identifiziert, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (2). Das sind 46,4 % aller registrierten und genotypisierten CF-Patienten in Deutschland.

Die Prävalenz-Angaben aus den Berichtsbänden des deutschen Mukoviszidose-Registers ab dem Berichtsjahr 2013 (erschieden 2016) unterscheiden sich deutlich von denen aus den früheren Berichtsbänden bis inklusive dem Berichtsjahr 2012 (erschieden 2013, (29)). In den früheren Auswertungen war eine erhebliche Zahl von registrierten, aber hinsichtlich ihres Überlebens ungeklärten, Patienten enthalten. Dies wurde mittlerweile bereinigt. Damit existiert mit der Zahl von 6.340 registrierten Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband

2018, erschienen 2019 (2)) nunmehr eine verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenzangabe. Es handelt sich dabei um die Punktprävalenz für das Jahr 2018. Diese deckt sich auch hinreichend mit der früheren Angabe der Zahl der Patienten, die mindestens einmal im Berichtsjahr 2012 in einem der CF-Zentren vorstellig wurden (29). Diese Zahl wurde für das Berichtsjahr 2012 mit 5.111 angegeben (29) und korrespondiert damit äußerst plausibel mit der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d.h. nach der Datenbereinigung (2013 = 5.101 CF-Patienten, (138)).

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 (139). Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder relativ nah beieinander liegen und demgegenüber beispielsweise für Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen, hingegen für Irland mit 1:1.353 (0,74 ‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird (140, 141). 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 (140, 141). Daher ist der Angabe der Prävalenz, die für Deutschland direkt aus dem langjährig bestehenden Mukoviszidose-Register stammt, höhere Verlässlichkeit beizumessen.

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

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

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen. Im Ergebnis der Analyse der Angaben für die Berichtsjahre 2014 bis 2018 aus den Berichtsbänden 2016 und 2018 („Berichtsjahre 2016 und 2018“, (2, 138)), siehe Tabelle 3-4, bleibt jedoch ein leichter Trend für eine geringfügig steigende Prävalenz bestehen. Dieser resultierende Trend dürfte jedoch zum Großteil aus Datenbereinigungen des deutschen

Mukoviszidose-Registers und geänderter Auswertungsmethodik (im Vergleich zum Berichtsjahr 2015) resultieren sowie zu einem gewissen Anteil aus der Nachregistrierung von Patienten, die bisher nicht erfasst worden waren. Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Trend für maximal ein weiteres Berichtsjahr so fortsetzen könnte (d.h. bis zum Berichtsjahr 2019). Für die auf 2019 folgenden fünf Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden soll (die Änderungen für die nächsten 5 Jahre sollen angegeben werden, d.h. für 2020 bis 2024), wird von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret davon ausgegangen, dass die Prävalenz in der Zielpopulation für das kommende Berichtsjahr (d.h. 2019) mit ca. 4,9 % pro Jahr leicht 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 3-4).

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 (142) sollte nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl führen, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch nicht generell ein Anstieg in den Patientenzahlen auftreten sollten.

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

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

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, 138)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kalydeco® (plus Symkevi®) - Anwendungsgebiet A Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	421	370

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

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

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, wird davon ausgegangen, dass die Altersverteilung der Patienten mit hF508del der aller CF-Patienten entspricht (46,4 % der CF-Patienten sind hF508del). Diese Annahme ist notwendig, da in (2) nur die Altersverteilung aller Patienten im Register angegeben ist. Basierend auf dieser Annahme kann die Angabe aus dem Berichtsband zum Anteil der Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren direkt auf die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit hF508del angewendet werden. Der Anteil der Patienten, die zwischen 6 und 11 Jahre alt sind, kann nur aus der graphischen Darstellung der Altersverteilung im Berichtsband abgelesen werden. Es ergibt sich ein Wert von 14,2 % für Patienten, die 6 bis 11 Jahre alt sind (2). Damit verbleiben von den maximal 2.964 Patienten mit einer hF508del-Mutation (aufgerundet auf ganze Patientenzahlen), 421 Patienten in der Zielpopulation dieses Anwendungsgebietes A, die 6 bis 11 Jahre alt sind.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuellen verfügbaren Angabe 83.122.889 (Stand 30.06.2020) Einwohner (143). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl, der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 73.053.000 Versicherte (144).

Es kann die Annahme getroffen werden, dass die Altersverteilung für die Gesamteinwohner in Deutschland nicht relevant von der der gesetzlich krankenversicherten Einwohner abweicht. Diese Annahme ist erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Altersbereichs detaillierte Altersverteilung der Patienten im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht zugänglich ist. Demzufolge kann der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten an der Gesamtbevölkerung (87,89 %) direkt auf die Anzahl der Patienten von 6 bis 11 Jahren, die hF508del sind, angewandt werden, um daraus den Anteil der Patienten im Indikationsgebiet zu erhalten, die für den Bereich der GKV zu erwarten sind. Es ergeben sich damit (aufgerundet) maximal 370 im Bereich der GKV zu erwartenden Patienten im Indikationsgebiet. Der geschilderte Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl lebender Patienten im Register (2)	6.340
2	Anzahl lebender Patienten mit Genotypisierung im Register (2); Anteil der genotypisierten Patienten = $6.289/6.340 = 99,20\%$	6.289
3	Anzahl der Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (2)	2.940
4	Hochgerechnete Anzahl der der Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, bei idealer 100 % Genotypisierungsrate (2): $2.940/0,992 = 2.964^{\#}$	2.964[#]
5	Anteil der Patienten, die 6 bis 11 Jahre alt sind (2):	14,2 %
6	Anzahl der Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. Annahme: Die Altersverteilung aller Patienten im Register wird auch als Altersverteilung der 46,4 % Patienten angenommen, die hF508del sind.	421[#]
7	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (144) an der Gesamtbevölkerung (143): $73.053.000/83.122.889 = 0,87885$	87,89 %
8	Anzahl GKV-versicherter Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (87,89 % GKV-Versicherte im Alter von 6 bis 11 Jahren: $421 * 0,87885$) ^{&}	370[#]
[#] aufgerundet auf die nächst größere Patientenzahl ^{&} Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen im Alter von 6 bis 11 Jahren an der Gesamtbevölkerung (143) identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten im Alter von 6 bis 11 Jahren an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger (144)). Quelle: (2, 143-145)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kalydeco® (plus Symkevi®) - Anwendungsgebiet A Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Nicht quantifizierbar	370

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

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patienten der Zielpopulation für Anwendungsgebiet A, also Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, von einer Behandlung mit Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) profitieren werden. Daher wird von 370 Patienten im Bereich der GKV ausgegangen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

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

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk D 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. Kim SJ and Skach WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Frontiers in pharmacology*. 2012;3:201.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Kerem E and Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology.* 1996;22(6):387–95.
22. 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.
23. Hauber HP, Reinhardt D and A P. Kapitel 6: Epidemiologie der CF-Erkrankung, S. 255–261; Reinhardt D. (Hrsg.), *Cystische Fibrose.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2001.
24. Grasemann H and Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory medicine.* 2013;1(2):148–57.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Sens B and Stern M. *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012.* 2013. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaetssicherung_mukoviszidose_2012.pdf
30. VanDevanter DR, Pasta DJ and Konstan MW. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2015;14(6):763–9.
31. VanDevanter DR, Morris NJ and Konstan MW. IV-treated pulmonary exacerbations in the prior year: An important independent risk factor for future pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(3):372-9.
32. Stenbit AE and Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2011;17(6):442–7.
33. 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.
34. 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.

35. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respiratory care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
36. Koch C and Høiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* (London, England). 1993;341(8852):1065–9.
37. 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.
38. 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>.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(8):763-70.
48. 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.
49. Brody A, Nagle S, Hug C, Marigowda G, Waltz D, Goldin J, et al. Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on total, brochiectasis 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.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Husemann K and Kohlhäufel M. Lung Clearance index - Messung und Anwendung. *Pneumologie.* 2015;12(6):490-9.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiological reviews.* 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
64. Rowe SM, Miller S and Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *The New England journal of medicine.* 2005;352(19):1992–2001.

65. 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.
66. 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.
67. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *Journal of clinical gastroenterology*. 1999;29(2):138–42.
68. 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.
69. Strausbaugh SD and Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clinics in chest medicine*. 2007;28(2):279–88.
70. 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.
71. 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.
72. Lindblad A, Glaumann H and Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1999;30(5):1151–8.
73. 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.
74. Koivula FNM, McClenaghan NH, Harper AGS and Kelly C. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia*. 2016;59(7):1350–5.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13(6):529–36.
79. Pencharz PB and Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2000;19(6):387–94.
80. 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.
81. 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.
82. 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.

83. Jackson AD, Daly L, Kelleher C, Marshall BC, Quinton HB, Foley L, et al. The application of current lifetable methods to compare cystic fibrosis median survival internationally is limited. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011;10(1):62–5.
84. MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Annals of internal medicine*. 2014;161(4):233–41.
85. 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.
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_muko_viszidose_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. Bulloch MN, Hanna C and Giovane R. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F508del CFTR mutation. *Expert review of clinical pharmacology*. 2017;10(10):1055–72.
91. European Medicines Agency. Assessment Report for Orkambi® (EPAR): Product Information Anhänge I-III. 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf.
92. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten; Stand Januar 2019.
93. van Goor F GP, Hadida S, Burton B, Young T, Selkirk J et al. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661. *Pediatric Pulmonology*. 2016;51(S274).
94. Müller FM BJ, Rietschel E S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ - Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* 2013. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-0221_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06-abgelaufen.pdf.
95. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Fachinformation Kalydeco® Stand November 2020. [Abgerufen am: 27.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf.
96. Naehrig S, Chao C-M and Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Deutsches Arzteblatt international*. 2017;114(33-34):564–74.

97. 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.
98. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31(4):80-8.
99. 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.
100. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(6):567–73.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Zupanic MV and Skerjanc A. Cystic fibrosis and career counselling. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(4):279-84.
112. Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2018 Annual Data Report. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/RegistryReport2018/2018RegistryAnnualDataReport.pdf>.

113. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 Patient Registry. Annual Data Report. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/uk-cf-registry/2018-registry-annual-data-report.ashx?la=en>.
114. UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2018. . [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/uk-cf-registry/2018-registry-annual-data-report.ashx?la=en>.
115. 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 – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf.
116. 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.
117. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf.
118. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report Symkevi®, Treatment of cystic fibrosis, EU/3/17/1828. 2018. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/symkevi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
119. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Kalydeco. 2020 17.09.2020. Report No.: EMEA/H/C/002494/X/0083/G.
120. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor - Stenographisches Wortprotokoll. 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-416/2019_04_08_Wortprotokoll_Tezacaftor-Ivacaftor_D408.pdf.
121. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. The New England journal of medicine. 2017;377(21):2024–35.
122. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. The New England journal of medicine. 2017;377(21):2013–23.
123. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2019;18(5):708-13.

124. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report VX16-661-115, Version 1.0 15.05.2019.
125. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220-31.
126. Carsten Schwarz SS, Ralph Epaud, Ross Klingsberg, Rainald Fischer, Steven M. Rowe, Paul Audhya, Lisi Wang, Xiaojun You, Thomas J. Ferro, Bote G. Bruinsma. Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients Who Previously Discontinued Lumacaftor/Ivacaftor Due to Respiratory Adverse Events: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3b Study; Poster, präsentiert auf der Deutschen Mukoviszidose Tagung (DMT) in Würzburg, 22-24 November 2018. 2018.
127. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557-67.
128. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report VX16-661-113, Version 1.0 14.12.2018.
129. 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]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5745/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_TrG.pdf.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.

134. 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.

135. 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, 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.

136. 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.

137. 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.

138. Nährlich L (Hrsg.), Burkhart M and Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. 2016. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2015.pdf

139. European Medicines Agency. Assessment Report Orkambi International non-proprietary name: LUMACAFITOR / IVACAFITOR Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000. 2018. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orkambi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

140. 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.

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

142. 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.

143. 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.

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

145. Vertex Pharmaceuticals. Eigene Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation - AWG A. 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (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 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (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				
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral: 2-mal täglich zwei Tabletten mit je 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Behandlungsmodus von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor):

Laut Fachinformation von Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 „Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)“ als zu bewertendes Arzneimittel ausgewiesen.

Behandlungsmodus von Lumacaftor/Ivacaftor

Laut der Fachinformation von Lumacaftor/Ivacaftor bestehen folgende Anwendungshinweise (1):

Die empfohlene Dosis für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren beträgt zwei Tabletten mit je 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor oral alle 12 Stunden (Tagesgesamtdosis: 400 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor).

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

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

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

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

Tabelle 3-9 zeigt die verschiedenen unterschiedlichen, dauerhaft, täglich und bis zu 365 Tage im Jahr angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi. Da für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie die symptomlindernde Therapie gleichermaßen und ergänzend erfolgt, wird auf eine weitere Darstellung im Dossier verzichtet. In den entsprechenden Fachinformationen der repräsentativen Beispiele konnten keine regelhaften Unterschiede hinsichtlich der Behandlungssituation in Verbindung mit Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) oder Lumacaftor/Ivacaftor festgestellt werden, welche eine gesonderte Darstellung im Dossier hinsichtlich Behandlungsmodi, Kosten oder zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als erforderlich erscheinen lässt (1, 2).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (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 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral; 2-mal täglich zwei Tabletten mit je 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den

Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht < 30 kg)	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)].	Ivacaftor: 0,075 g * 365 Tage = 27,38 g pro Jahr Tezacaftor/Ivacaftor: 0,05 g/0,075 g * 365 Tage = 18,25 g pro Jahr/27,38 g pro Jahr
	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥ 30 kg)	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 =	Ivacaftor: 0,15 g * 365 Tage = 54,75 g pro Jahr Tezacaftor/Ivacaftor: 0,1 g/0,15 g * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr/54,75 g pro Jahr

			0,1 g/0,3 g DDD (DDD für Tezacaftor liegt nicht vor)].	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del.Mutatio n im CFTR-Gen sind	365	2 Tabletten mit je 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor	Tagesdosis laut Fachinformation: 0,4 g Lumacaftor und 0,5 g Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 * 0,4 g Lumacaftor pro Patient pro Jahr und 365 * 0,5 g Ivacaftor pro Patient pro Jahr → 146 g Lumacaftor und 182,5 g Ivacaftor pro Patient pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 2). Die Angaben zu den Defined Daily Doses (DDD) stammen aus der amtlichen Auflistung der DDD des WiDO (Wissenschaftliches Institut der AOK) (3). Ist keine amtliche DDD gelistet oder weicht die in den Fachinformationen angegebenen Tagesdosen von der amtlichen DDD ab, wird der Verbrauch als durchschnittlicher Jahresverbrauch angegeben (Anzahl der Anwendungen pro Jahr (365) * empfohlene Dosierung aus den entsprechenden Fachinformationen).

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)	Ivacaftor: 8.221,15 € (28 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor) + Tezacaftor/Ivacaftor: 6.404,90 € (28 Filmtabletten à 50 mg Tezacaftor/75 mg Ivacaftor)	Ivacaftor: 7.750,45 € (1,77 ¹ ; 468,93 ²) + Tezacaftor/Ivacaftor: 6.037,93 € (1,77 ¹ ; 365,20 ²)
Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)	Ivacaftor: 8.221,15 € (28 Filmtabletten à 150 mg Ivacaftor) + Tezacaftor/Ivacaftor: 6.404,90 € (28 Filmtabletten à 100 mg Tezacaftor/150 mg Ivacaftor)	Ivacaftor: 7.750,45 € (1,77 ¹ ; 468,93 ²) + Tezacaftor/Ivacaftor: 6.037,93 € (1,77 ¹ ; 365,20 ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lumacaftor/ Ivacaftor	12.076,19 € (112 Tabletten à 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor)	11.385,33 € (1,77 ¹ ; 689,09 ²)
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 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor):

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 €.

Tezacaftor/Ivacaftor:

Der Apothekenabgabepreis für Tezacaftor/Ivacaftor beträgt 6.404,90 € je Packung. 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 €.

Lumacaftor/Ivacaftor:

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht < 30 kg)	--	--	--
	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥ 30 kg)	--	--	--
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	--	--	--

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

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®), Ivacaftor (Kalydeco®) und Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) entnommen (1, 2, 4). Für diese Wirkstoffe fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht < 30 kg)	--	--
	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥ 30 kg)	--	--
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	--	--

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige 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					
Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht < 30 kg)	Ivacaftor 101.032,60 € Tezacaftor/ Ivacaftor 78.708,70 €	--	--	179.741,30 €
	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥ 30 kg)	Ivacaftor 101.032,60 € Tezacaftor/ Ivacaftor 78.708,70 €	--	--	179.741,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	148.415,93 €	--	--	148.415,93 €

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV für Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) sowie für Lumacaftor/Ivacaftor ergeben sich aus den Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden Packungsgrößen, Wirkstärken, Behandlungsmodi und

empfohlenen Tagesdosen. Bei den Berechnungen der Jahrestherapiekosten wurde jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet (5).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeit steht für Patienten in der Zielpopulation – Anwendungsgebiet A außer Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) nur ein weiteres kausal wirkendes Arzneimittel-Regime zur Verfügung (Lumacaftor/Ivacaftor). Es ist daher davon auszugehen, dass Patienten in der Zielpopulation sukzessive neu auf Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) eingestellt oder von Lumacaftor/Ivacaftor umgestellt werden, wobei stabil und ohne Probleme hinsichtlich Verträglichkeit oder Arzneimittelwechselwirkungen auf Lumacaftor/Ivacaftor eingestellte Patienten sicherlich nicht vorrangig umgestellt werden.

Kontraindikationen bestehen bei der Behandlung mit Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) in Frage kommenden Patienten auch tatsächlich ein- oder umgestellt werden. Durch einige zu erwartende Therapieabbrüche und wegen einer generell nicht zu erwartenden 100 %-igen Therapietreue-Rate, 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 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.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 27.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf.
2. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten; Stand Januar 2019.
3. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019.
4. 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.
5. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Eigene Berechnungen zu Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) -AWG A. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco-Tabletten werden angewendet:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten

Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Die Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren sollte entsprechend den Angaben in Tabelle 3-17 erfolgen.

Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlungen

	Morgens	Abends
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg

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

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Patienten, die Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, ist zu raten, nicht mehr als eine Dosis eines der beiden Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 3-18 zu den

Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 3-18: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis

	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
	Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

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

Bei Anwendung als Abenddosis im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sind die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 3-19 zu beachten.

Tabelle 3-19: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der 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	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen.

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
		Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12Jahre und älter	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall: abwechselnzwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis	Das Arzneimittel sollnicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern unter 4 Monaten als Monotherapie, in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 6 Jahren oder in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Art der Anwendung

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

Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 6 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*-, *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III), *G970R*- oder *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Studie 5 schloss vier Patienten mit der *G970R*-Mutation ein. Bei drei von vier Patienten wurde eine Änderung im Schweißchloridtest von < 5 mmol/l festgestellt, wobei diese Gruppe nach 8 Wochen Behandlung keine klinisch relevante Besserung des FEV1 zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der *G970R*-Mutation des *CFTR*-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV1 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Daher wird die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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

Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor sollte Patienten mit CF, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine zweite *CFTR*-Mutation aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannt ist, nicht gegeben werden.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt werden (siehe Tabelle 3-19 und Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird die Anwendung von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nicht empfohlen. Die Behandlung ist nur dann in Erwägung zu ziehen, wenn ein klarer medizinischer Bedarf besteht und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3-19 und Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Hautausschläge

Die Inzidenz von Hautausschlägen unter Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor war bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hormonelle Kontrazeptiva eine Rolle beim Auftreten von Hautausschlägen spielen. Bei Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und einen Hautausschlag entwickeln, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ohne hormonelle Kontrazeptiva angemessen ist. Wenn der Hautausschlag nicht zurückkehrt, kann auch die Wiederaufnahme der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor deutlich vermindert und es wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von Elexacaftor und Tezacaftor erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor erhöht. Die Dosis von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) muss angepasst werden, wenn es gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 3-18 und Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Lactosegehalt

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Ivacaftor kein Substrat für P-gp ist.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 %, und die Abnahme von Hydroxymethylivacaftor (M1) war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eine Dosisanpassung von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen.

CYP3A-Inhibitoren

Ivacaftor ist ein sensibles CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird eine Reduktion der Ivacaftor-Dosis (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) empfohlen (siehe Tabelle 3-18 und Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol, Erythromycin und Verapamil einnehmen, wird eine Reduktion der Ivacaftor-Dosis (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) empfohlen (siehe Tabelle 3-18 und Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Ivacaftor (als

Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungspotenzial von Ivacaftor mit Transportern

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

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin mit Ivacaftor hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor. Eine Dosisanpassung von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciprofloxacin ist daher nicht erforderlich.

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden

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

CYP2C9-Substrate

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

Digoxin und andere P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin oder anderen P-gp-Substraten mit einem geringen therapeutischen

Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt.

CYP3A-Substrate

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

Hormonelle Kontrazeptiva

Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Daher ist bei oralen Kontrazeptiva keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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).

Es besteht folgende Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:

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

Beschreibung	Fällig am
Langzeit-Wirksamkeitsstudie zum Vergleich der Krankheitsprogression bei Kindern mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose), die eine definierte CFTR-Gating-Mutation aufweisen und bei Beginn der Kalydeco-Behandlung 2 bis 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer altersparallelierten Kohorte von Kindern mit zystischer Fibrose, die nie mit Kalydeco behandelt wurden.	Interimsanalyse 1: Dezember 2017 Interimsanalyse 2: Dezember 2019 Interimsanalyse 3: Dezember 2021 Abschließender Bericht: Dezember 2023

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 3-20. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurde dem EU-Risk-Management-Plan für Kalydeco[®] entnommen (2).

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Kalydeco®

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
keine		
Wichtige potentielle Risiken		
Lebertoxizität	<p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	keine
Katarakt	<p>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.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	keine
Gleichzeitige Einnahme mit starken CYP3A-Inhibitoren	<p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation bereitgestellt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	keine
Fehlende Information		
Einnahme durch Schwangere oder Stillende	<p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation bereitgestellt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	keine
Einnahme durch Kinder unter 6 Jahren	<p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Bei Kalydeco® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	

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 Kalydeco® (1),
- dem EU-Risk Management-Plan zu Kalydeco® (2)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. 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.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. Risk Management Plan zu Kalydeco® (Ivacaftor) Version 10.0. 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 3-21 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 3-21 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 3-21: 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, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird. (S. 3, Abschnitt 4.2)	ja
2	Kontrolle der Transaminasewerte	Mäßige Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. Erhöhte Transaminasewerte wurden bei manchen Patienten beobachtet, die Ivacaftor als Monotherapie und im Rahmen von Kombinationsbehandlungen mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der	nein

		Behandlung und danach jährlich empfohlen. (S. 8, Abschnitt 4.4)	
3	Augenuntersuchungen	Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor und Ivacaftor enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung/Katarakten ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung mit Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). (S. 9f, Abschnitt 4.4)	nein
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
4	Überprüfung des INR-Wertes	Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher wird eine Überwachung des International Normalised Ratio (INR) während der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) empfohlen. (S. 11, Abschnitt 4.5)	nein
5	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensitiven P -gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin	Ja

		oder anderen P-gp-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt. (S. 11, Abschnitt 4.5)	
Überdosierung			
6	Überprüfung der Vitalparameter	Bei einer Überdosierung mit Ivacaftor steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen supportiven Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalparameter, Leberfunktionstests und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 16, Abschnitt 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 3-21, 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 3-21 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 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.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2020 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2020.pdf.