

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 D

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

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

Stand: 19.05.2021

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.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	65
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	67
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	13
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF	17
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF	21
Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2015 bis 2019 (berichtete Werte) und von 2020 bis 2025 (Extrapolation).....	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: CF- Patienten ≥ 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen	29
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	29
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-9: Dosierungs-Schema für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) in Kombination mit CYP3A-Inhibitoren.....	39
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	48
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	49
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	50
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)	63
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	67

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die EU-Zulassung für die Indikationserweiterung der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erfolgte am 26.04.2021, womit die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) zuzüglich Ivacaftor (Kalydeco®) festgestellt wurde.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist als Festkombination in Verbindung mit einer 150 mg Filmtablette Ivacaftor indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose (*Cystic Fibrosis*, CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, welche mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (1).

Für die hier diskutierte Indikationserweiterung sind insgesamt drei Anwendungsgebiete relevant, die nicht bereits in den zwei bereits gestarteten Nutzenbewertungsverfahren der Erstzulassung für IVA/TEZ/ELX (zuzüglich IVA), erteilt am 21.08.2020, enthalten waren (2020-09-01-D-584 und 2020-09-01-D-585). Das hier vorliegende Modul 3 D bezieht sich spezifisch auf Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen (Anwendungsgebiet D).

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU werden erfüllt. Hierdurch ist Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (2).

Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in den Anwendungsgebieten A und B in Abstimmung mit dem G-BA einer Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 SGB V zugestimmt (3).

Im Rahmen der Indikation besteht für Anwendungsgebietes D die Zielpopulation aus den CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die auf einem Allel die F508del-Mutation tragen (also heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind) und auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine Restfunktions-Mutation (*residual function mutation*, RF-Mutation) aufweisen. Die folgenden 26 RF-Mutationen können auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens der Patienten des Anwendungsgebiets D vorkommen: 711+3A>G, 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, E193K, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, K1060T, A1067T, R1070W, F1074L, D1152H und D1270N.

Zur Darstellung der Evidenz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei den Patienten des Anwendungsgebietes D wird in Modul 4 D dieses Nutzendossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen. Vertex Pharmaceuticals folgt damit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zVT.

Diese zVT wird – ebenso wie das zu bewertende Kombinations-Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich 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 Beratungsgespräch mit dem G-BA hat zum 27.02.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-257) (4). Darin wurde unter anderem die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet D „Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die die auf einem Allel die F508del-Mutation tragen und auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine Restfunktions-Mutation (*residual function mutation*, RF-Mutation) aufweisen“ hat der G-BA Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) als zVT bestimmt. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird für das AWG D als zVT herangezogen. Vertex folgt damit der vom G-BA bestimmten zVT.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zum Anwendungsgebiet von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurden dem CHMP-Assessment Report (Anlage 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) entnommen (1). Die Angaben zum Status der zu bewertenden Arzneimittel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurden der EMA-Homepage entnommen (2).

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA entnommen (4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency. EPAR Kaftrio® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Ivacaftor, N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide, tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 2019.
3. 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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation). 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (2019-B-257). 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Zystische Fibrose (engl. *cystic fibrosis*, CF; auch Mukoviszidose) ist eine seltene autosomal-rezessive progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind (1). In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten aktuell mit 6.463 angegeben.

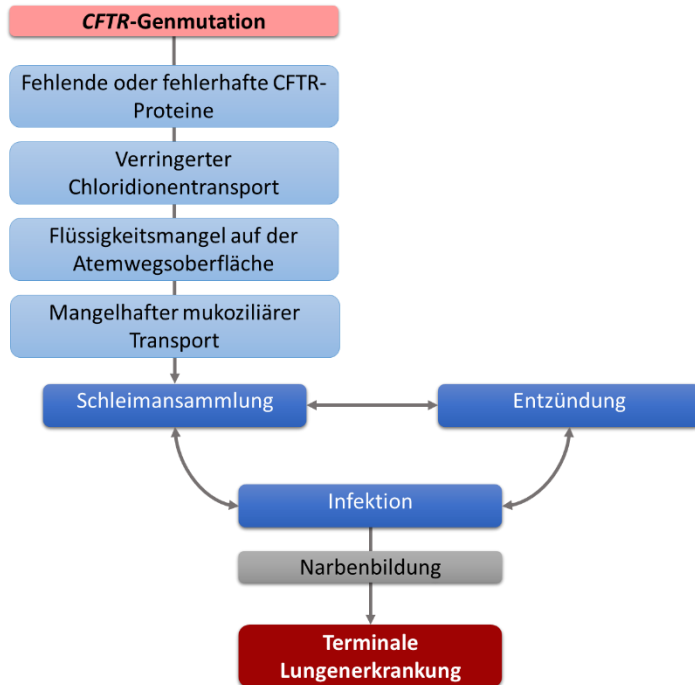
Pathophysiologie der CF

Die CF wird durch Defekte im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) Protein verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen. Das CFTR-Gen codiert ein Protein aus 1.480 Aminosäuren und stellt einen durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) regulierten Chlorid-Kanal aus der Klasse der ABC-Transporter dar (2). Das CFTR-Protein ist für den Ionenaustausch in der Zellmembran mitverantwortlich. Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt (3, 4). Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (5, 6). Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu einem unzureichenden Transport von Chloridionen und es kommt zu pathologischen Veränderungen und zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe, wie Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane (6, 7).

Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über den CFTR-Kanal aus den Epithelzellen sezerniert. Im Extrazellulärraum sind Chloridionen für das Bilden eines dünnen, salzigen Flüssigkeitsfilm notwendig. Bei CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle sezerniert werden. Dadurch ist außerhalb der Zelle weniger Salz vorhanden und durch den entstehenden osmotischen Druck wird dem Extrazellulärraum Wasser entzogen. Der Flüssigkeitsfilm außerhalb der Zelle wird dadurch trockener, verfestigt sich und wird zu zähem Schleim, der die physiologische Funktion der betroffenen Organe beeinträchtigt und einen Nährboden für die Besiedelung mit Bakterien bildet, wodurch es zu Entzündungen kommt. Die wiederkehrenden bzw. chronischen Entzündungen und Infektionen führen zu einer Vernarbung und Fibrosierung der Lunge. Die dadurch zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der Mukoviszidose (8).

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

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



Quelle: (8)

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2.102 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (9, 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 (10, 12). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports an Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein vollständiges Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein an die Zelloberfläche. Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Für Klassifikationssysteme, die 5 Klassen beschreiben sind die Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit schwereren, die Klassen IV-VI mit mildereren Verläufen assoziiert (13). In

Abbildung 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

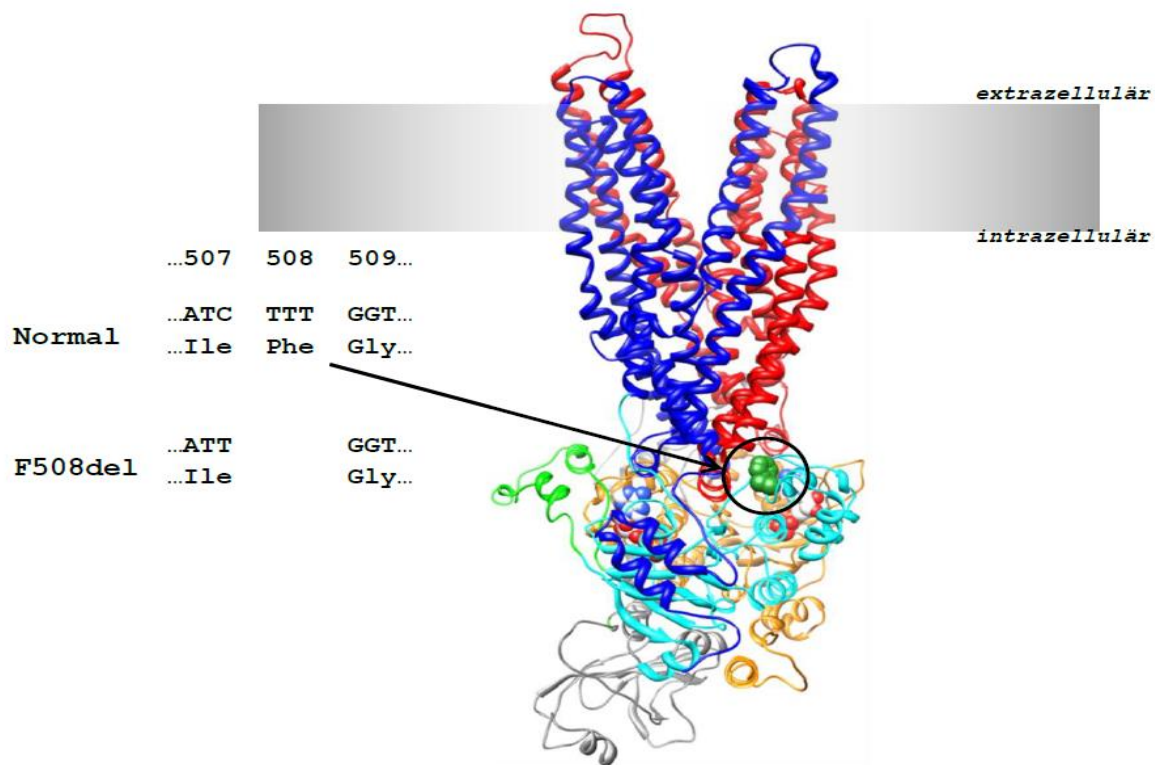
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

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

Quellen: (10, 13)

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

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



Quelle: modifiziert nach (14)

Wenn das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch erreicht, ist es nur eingeschränkt funktionsfähig. Das mutationsbedingt fehlerhafte Protein ist instabil und weist gleichzeitig einen Gating-Defekt auf. Dies führt zu einer verringerten Öffnungswahrscheinlichkeit der in deutlich verringerter Anzahl vorhandenen Chloridkanäle (10). Letztendlich wird das CFTR-Protein in zu geringer Menge, mit Instabilität und reduzierter Öffnungswahrscheinlichkeit auf der Zelloberfläche exprimiert, so dass der Chloridtransport nur sehr unzureichend stattfindet.

In der Folge kommt es zu Obstruktionen der Drüsengänge mit Zerstörung und Funktionsausfall der Organe bzw. zu chronischen, rezidivierenden und auch infektiösen Entzündungen, die ihrerseits wiederum zur Mangelfunktion und zum Funktionsausfall der entsprechenden Organe führen können (6).

Bei **RF-Mutationen** bleibt trotz mutationsbedingter Veränderungen im CFTR-Protein eine Restfunktion erhalten, sodass ein reduzierter Chloridtransport stattfinden kann. Ursachen dafür sind:

- eine verringerte Proteinsynthese, d.h. dass voll funktionsfähige CFTR-Proteine vorhanden sind, aber in nicht ausreichender Anzahl in der Zellmembran vorliegen (Klasse V, VI) oder
- eine gestörte Proteinfunktion, d.h. dass ein verringerter Chloridtransport durch die in ausreichender Anzahl vorliegenden CFTR-Proteine stattfindet (Klasse IV).

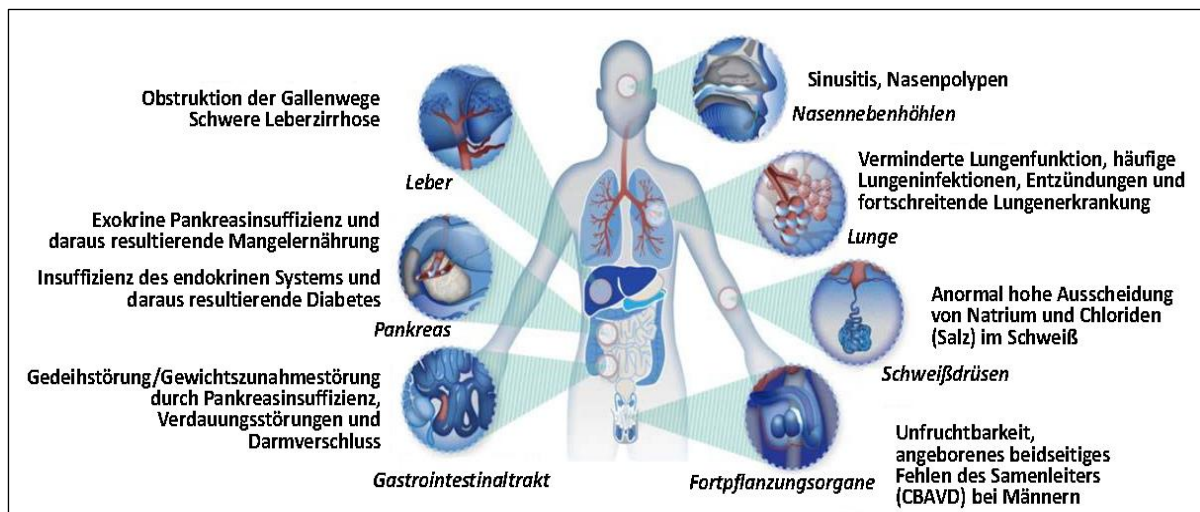
Grund für die verringerte Proteinsynthese ist ein fehlerhaftes mRNA-Splicing (2789+5G→A, 3849+10kbC→T und 3272-26A→G) oder eine gestörte Proteinreifung (A455E). Eine gestörte Proteinfunktion wird bspw. durch den Austausch eines Basenpaares auf der DNA verursacht, in dessen Folge es zum Austausch einer Aminosäure im CFTR-Protein kommt, wodurch Struktur und Funktion beeinträchtigt werden.

Auf Basis von phänotypischen Kriterien auf Populationsebene wurden Genvarianten identifiziert, die eine Restfunktion des CFTR-Proteins vermuten lassen, also eine – im Vergleich zu Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation – weniger stark erhöhte Chloridkonzentration im Schweiß (< 86 mmol/l) und eine geringere Prävalenz für eine Pankreasinsuffizienz (≤ 50 %) aufweisen. Wenn diese Varianten zudem *in vitro* ein Ansprechen auf Ivacaftor zeigten, wurden sie als RF-Mutationen definiert.

Klinisches Bild der zystischen Fibrose

CFTR wird in einer Vielzahl von Organen exprimiert, sodass bei einem genetischen Defekt all diese Organe betroffen sind. Die typischen klinischen Organmanifestationen und Symptome von CF sind in Abbildung 3-3 dargestellt.

Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen der CF



Quelle: Eigene Darstellung nach (3)

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

Gewebe des Respirationstraktes und der Lunge und letztendlich zu einer Lungeninsuffizienz mit chronischem Sauerstoffmangel und Atemnot (6).

Das Krankheitsbild von CF wird schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge und eine Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) dominiert (15, 16). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar; es kommt bereits zu Bronchiektasen und dies wird häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung (Air trapping) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) (17-19). Trotz dieser strukturellen Veränderungen ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig (15). Die Lungenerkrankung ist also bereits manifestiert, bevor die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion abnimmt.

Bei vielen CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei die Häufigkeit der Infektionen mit dem Alter zunimmt. Bei den über 15-jährigen Patienten liegt die Besiedelungsrate bereits bei über 20 % und steigt dann mit dem Alter bis auf ca. 70 % an. Nach der Erstbesiedelung mit Bakterien kommt es allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Bei 9,8 % der Kinder und Jugendlichen und 53,0 % der Erwachsenen liegt eine chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* vor (20). 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 (6). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (21, 22). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (23). Sie sind daher mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (24) und einer frühen Mortalität assoziiert (25, 26).

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

Neben der fortschreitenden Erkrankung der Atemwege kommt es zu **extrapulmonalen Manifestationen**, die aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chlorid- bzw. Bikarbonationen durch das CFTR-Protein resultieren. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas (Pankreasinsuffizienz) sowie unphysiologische pH-Werte im Gastrointestinaltrakt (29, 30), CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD) (31) und CF-assoziiertes Diabetes (CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (31, 32). Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF

Klinisches Bild	Prävalenz	Beginn
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85 % (33); bei F508del homozygoten Patienten >90 % (34, 35)	Säuglingsalter, Kindheit
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20 % (36, 37) Distales Darmverschluss-Syndrom (DIOS): 15 % (38)	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97 % (32)	Säuglingsalter
Lebererkrankung	27-35 % (38, 39)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5 %, Osteopenie: 38 % (40)	Jugend/Erwachsenenalter
Zystische Fibrose bezogener Diabetes Mellitus (CFRD)	bis zu 50 % im Alter von 30 Jahren (41)	Jugend/Erwachsenenalter
Bösartige Tumoren	Bösartige Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Dickdarm, Dünndarm, Pankreas, Leber/Galle, Ösophagus); Odds-Ratio von 6,5 für das Auftreten dieser Tumore im Vergleich zu Personen ohne CF (6)	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr

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

Die 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 (6, 37). Bei über 87 % der CF-Patienten in Deutschland liegt eine exokrine **Pankreasinsuffizienz** vor, ungefähr 35,3 % aller erwachsenen CF-Patienten leiden an einer mit der CF assoziierten Lebererkrankung (20).

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 Dün- und Dickdarm zu einer Verdickung des Darminhaltes, zur Verlängerung der Passagezeit und zur Störung der Darmmotorik. Das kann letztendlich zum

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

Des Weiteren sind bei einer Mutation im CFTR-Gen die **Fortpflanzungsorgane** von Frauen und Männern betroffen. Bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen, da der Spermientransport im weiblichen Genitaltrakt durch den zähen Schleim nur unzureichend erfolgt (45). Männer mit CF sind im Gegensatz zu Frauen wesentlich häufiger von Infertilität betroffen. 97 % aller männlichen CF-Patienten fehlt von Geburt an beidseitig der Samenleiter (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD)) (32). Dadurch bedingt tritt bei Männern mit Mutationen im CFTR-Gen häufiger eine Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) auf (46).

In der **Galle** sind durch den Defekt im CFTR-Protein die Fließfähigkeit und der Elektrolyt-Gehalt der Gallenflüssigkeit verändert, so dass es zur Obstruktion und Verstopfung der Gallengänge und zu einer Gallenstauung kommt und sich im weiteren Verlauf einer CF eine Zirrhose der Leber entwickeln kann (47). Das betrifft ungefähr 18,5 % aller erwachsenen CF-Patienten in Deutschland (20).

Die CF geht oft mit einem schlechteren **körperlichen Wachstum** und einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher: Möglicherweise führt die Lungenerkrankung zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, in der Regel zusammen mit einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas und einer daraus resultierenden Malabsorption (48). 18 % der Kinder mit CF sind leichter als die von den US *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) festgelegte fünfte Perzentile des Körpergewichts, und 16 % der Kinder sind kleiner als die von den CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße (49). Eine **Gedeihstörung** mit verringertem *Body Mass Index* (BMI) als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar (50). Der G-BA hat den BMI in früheren Nutzenbewertungen von Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor bereits als wichtigen patientenrelevanten Parameter eingestuft (51-53).

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

Die klinischen Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere, zeitlichem Verlauf und Mortalität zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp (35, 36). Hat ein CF-Patient verschiedene Mutationen der CFTR-Gene beider Chromosomen, ist also heterozygot, dann kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. Bei Patienten mit einer heterozygoten F508del/RF-Mutation werden das klinische Bild und der Krankheitsverlauf maßgeblich durch die vorliegende RF-Mutationsvariante auf dem zweiten Allel determiniert und korrelieren vor allem mit dem Grad der mutationsbedingten Verringerung des Chloridtransports (54, 55). Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen

jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken (12).

Entsprechend können sich Verlauf und Manifestation der Erkrankung bei Patienten mit einer heterozygoten F508del/RF-Mutation sehr unterschiedlich ausprägen (35, 56-58). Da bei diesen Patienten neben der F508del Mutation auf dem zweiten Allel eine Mutation vorliegt, bei welcher Proteine mit einer Restfunktion exprimiert werden, kann die fehlende Funktion der F508del-Mutation – zumindest teilweise – kompensiert werden. Abhängig vom Ausmaß der Restfunktion weisen diese Patienten im Allgemeinen einen langsameren Krankheitsverlauf mit späterer Manifestation schwerwiegender Symptome auf, als Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (35).

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge (41). In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose (3). In Deutschland lag gemäß einer aktuellen Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers auf Basis der Daten von 2019 bei allen CF-Patienten das mediane Alter im Todesfall bei 34 Jahren (20).

Verringerte Lebenserwartung der Patienten in der Zielpopulation

Zwar haben Patienten mit einer F508del/RF, insbesondere F508del/3849+10kbC→T oder einer F508del/2789+5G→A Mutation eine signifikant geringere Mortalitätsrate als Patienten, mit einer homozygoten F508del-Mutation, dennoch liegt die standardisierte Mortalitätsrate für diese Patienten bei 11,9 (95% KI [5,0; 18,9]) bzw. 4,4 (95% KI [0,0; 8,9]) per 1000 Personenjahren (36). In einer Auswertung der *Cystic Fibrosis Foundation patient registry* von 2006 hatten Patienten, bei denen auf einem Allel eine Mutation vorlag, die den Klassen IV oder V zuzuordnen sind, ein medianes Überleben von 50 Jahren (95% KI [47,1; 55,9 Jahre]). Das mediane Alter zum Todeszeitpunkt lag bei 37,6 Jahren (IQR 28,8 bis 47,9 Jahre) (59). Als Vergleich sei die Lebenserwartung heute geborener Personen in Deutschland herangezogen, die bei Jungen 78,6 Jahre und bei Mädchen 83,4 Jahre beträgt (60). Somit haben die CF-Patienten im Anwendungsgebiet D eine im Durchschnitt um ca. 30 Jahre verringerte Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im hier relevanten Anwendungsgebiet D angezeigt zur Behandlung von CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine RF-Mutationen auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens aufweisen (61). Innerhalb des Anwendungsgebietes D bestehen keine weiteren Beschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die CF-Symptome sind individuell sehr verschieden und unterscheiden sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Trotz der mit Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) bereits verfügbaren kausalen Behandlungsoption, und der damit verbundenen positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, besteht weiterhin ein bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für F508del heterozygote CF-Patienten mit RF-Mutation auf dem zweiten Allel.

Derzeitige Therapieoptionen

Lange Zeit war das primäre Ziel der Therapie der zystischen Fibrose, die mit CF assoziierten Symptome im Sinne einer *Best Supportive Care* zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und pulmonalen Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten bei Pankreasinsuffizienz (62-64). Dies änderte sich erst mit dem Markteintritt der sog. CFTR-Modulatoren; Arzneimitteln, die an der Ursache der Erkrankung ansetzen.

Für CF-Patienten mit einer heterozygoten F508del Mutation, die auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen steht seit Ende 2018 das kausale Kombinationspräparat Symkevi® (Tezacaftor/Ivacaftor) zuzüglich Ivacaftor (Kalydeco®) zur Verfügung. Ebenso wie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor besitzt auch Tezacaftor/Ivacaftor den Status eines Arzneimittels für seltene Leiden (65).

Das Wirkprinzip der Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) (Symkevi® plus Kalydeco®) besteht in der Kombination eines CFTR-Korrektors und eines CFTR-Potentiators. Diese Kombination ist bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation zugelassen, die auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen. Es richtet sich direkt gegen die Ursache der Erkrankung (66).

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) besitzt im Rahmen der Indikation spezifisch die Zulassung für Patienten, die auf einem Allel eine F508del-Mutation tragen und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation. Das Wirkprinzip der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) besteht in der Kombination der beiden CFTR-Korrektoren Elexacaftor und Tezacaftor mit dem CFTR-Potentiator Ivacaftor. Die Patienten des Anwendungsgebietes D tragen auf beiden Allelen Mutationen, die auf die Behandlung mit CFTR-Modulatoren ansprechen: Die F508del-Mutation spricht auf die Tripel-Kombination

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor an, die Restfunktions-Mutation auf Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und möglicherweise zusätzlich auf Elexacaftor.

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“ (64, 67). Zusätzlich sind in dieser Tabelle die seit 2012 bzw. 2015 und 2018 zugelassenen ursächlichen Therapien Ivacaftor (Kalydeco® (68), Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® (69)), sowie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Symkevi® plus Kalydeco®) (66) aufgeführt. Die oben zitierten und hier relevanten Leitlinien sind beide letztmalig kurz nach Markteintritt der CFTR-Modulatoren aktualisiert worden, weshalb diese darin noch keine Erwähnung finden. In der S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*“ aus dem Jahr 2017 (70) wird das Vorliegen einer chronischen *Pseudomonas*-Infektion als Anlass für die Überprüfung des Einsatzes von CFTR-Modulatoren aufgeführt. In der S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“ ist der Einsatz des einzigen in dieser Altersgruppe zugelassenen CFTR-Modulators, Kalydeco®, empfohlen (71).

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

Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
Mit Indikation bei zystischer Fibrose		
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert	Tobramycin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme	Pankreatin, Pankreaslipase	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
CFTR-Potentiator	Ivacaftor	Der CFTR-Potentiator verbessert die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine (Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht) und verbessern somit den Chloridtransport
Festkombination eines CFTR-Potentiators mit einem CFTR-Korrektor	Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor	Der CFTR-Modulator und der CFTR-Potentiator erhöhen sowohl die Anzahl bzw. verbessern die Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine und erhöhen somit den Chloridtransport Der CFTR-Modulator und der CFTR-Potentiator erhöhen sowohl die Anzahl bzw. verbessern die

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
	Festkombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)	Funktion der mutationsbedingt fehlerhaften CFTR-Proteine und erhöhen somit den Chloridtransport
Ohne Indikation bei zystischer Fibrose		
Bronchodilatoren (67, 72)	Salbutamolsulfat	β ₂ -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert (73)	3-7 %-iges NaCl	Inhalierter hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika (74)	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika (75)	Azithromycin	Antibiotika / Entzündungshemmer
Corticosteroide, inhaliert	Beclomethason, Fluticason	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)
Sekretolytika	Ambroxol, Bromhexin, Acetylcystein	Schleimlösung

Trotz der verfügbaren Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen für CF, welche die Symptome der CF-Patienten behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher (76, 77). Die medikamentöse Kontrolle der Symptome muss dauerhaft und lebenslang erfolgen und nimmt täglich mehrere Stunden in Anspruch. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen stellt das einen erheblichen Eingriff in den Tagesablauf dar und wird so zu einer enormen physischen und psychischen Belastung. Die negativen Auswirkungen im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patienten wurden anhand der standardisierten und validierten *Short-Form* (SF)-Gesundheitsfragebögen SF-36 und PF-50 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*health related quality of life*) nachgewiesen (78, 79). Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) (80), einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche die Lebensqualität von CF-Patienten reduzierende Faktoren (81). Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität (82). Infolgedessen treten Depressionen bei CF-Patienten (82) und deren Pflegepersonen (83) konsistent häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Auch die Arbeitsfähigkeit von jugendlichen und erwachsenen CF-Patienten ist aufgrund der CF-Symptomatik, auftretender Komplikationen und der Durchführung des täglichen Therapieregimes eingeschränkt. Laut einer Übersichtsarbeit fühlen

sich mehr als die Hälfte der CF-Patienten aufgrund der CF in ihrer Arbeit eingeschränkt. Von den CF-Patienten in Beschäftigung berichten 40 %, schon einmal eine Arbeitsstelle aufgrund ihrer CF aufgeben zu haben. Im Ergebnis der Übersichtsarbeit ist die Arbeitsfähigkeit von CF-Patienten mit den Faktoren FEV₁-Wert, Bildungsniveau, Selbsteinschätzung hinsichtlich Lebensqualität und Anzahl an Hospitalisierungen assoziiert (84).

Zwar konnten diese symptomatischen Therapien die Lebenserwartung der CF-Patienten in den letzten Jahrzehnten erheblich steigern, dennoch liegt das mediane Sterbealter bei CF-Patienten bspw. in den USA, in Kanada und in UK aktuell bei 30,8 bis 33 Jahren (85-87). Heute geborene Kinder mit CF haben eine mediane Überlebenszeit von 47,3 bis 52,1 Jahren (85-87). In Deutschland beträgt das mediane Sterbealter der CF-Patienten gemäß den aktuellen Angaben des Mukoviszidose Registers 34 Jahre (20). In Deutschland beträgt die mediane Überlebenszeit heute geborener CF-Patienten aktuell 50,7 Jahre (20).

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 aus Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) stand im Anwendungsgebiet D erstmals eine kausale Therapie zur Verfügung.

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

Mit der Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) steht für CF-Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen, neben Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) eine zweite kausale Therapie zur Verfügung. Grundsätzlich ist das Wirkprinzip dieser zwei Kombinationspräparate vergleichbar: Unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) werden in prinzipieller Analogie zu Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) sowohl die Dichte als auch die Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert.

Mit der neuen, hier zu bewertenden Tripel-Kombination, steht durch die Hinzunahme eines hocheffektiven zweiten CFTR-Korrektors mit einer anderen Bindestelle als Tezacaftor – dem Wirkstoff Elexacaftor – zu der äußerst wirksamen, sehr gut verträglichen und breit einsetzbaren Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi® plus Kalydeco®) eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf noch umfassender deckt. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) entfaltet seinen überzeugenden Behandlungseffekt bei allen CF-Patienten ab dem 12. Lebensjahr, die auf einem Allel die F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen tragen (also zumindest heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind). Damit kann ein Großteil aller CF-Patienten von dieser neuen Kombinationstherapie profitieren (88).

Trotz der substantiellen Vorteile, die der seit 2018 verfügbaren CFTR-Modulator Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für die CF-Patienten dieses Anwendungsgebiets D bereits gebracht hat, haben diese Patienten weiterhin CF-Symptome und einen progressiven Abfall ihrer Lungenfunktion.

Die Zulassungsstudie (VX18-445-104) für die Indikationserweiterung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) im direkten Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist abgeschlossen. Ihr Ergebnis hat für die Patienten im Anwendungsgebiet D eine deutliche und statistisch signifikant verbesserte Wirksamkeit und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität bei weitgehend vergleichbarer Verträglichkeit der neuen Tripel-Kombination im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gezeigt (Darstellung in Modul 4 D).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Eine detaillierte Angabe zur Prävalenz der CF in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen (20). Das deutsche Mukoviszidose-Register wurde bereits als valide Quelle in den Nutzenbewertungen zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (89), Lumacaftor/Ivacaftor (90) und Ivacaftor (53) vom G-BA anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen. Die aktuelle Quelle (20) wurde daher für das vorliegende Dossier herangezogen.

Die Prävalenz-Angaben aus den Berichtsbänden des deutschen Mukoviszidose-Registers ab dem Berichtsjahr 2013 (erschienen 2016) unterscheiden sich deutlich von denen aus den früheren Berichtsbänden bis inklusive dem Berichtsjahr 2012 (erschienen 2013 (91)). In den früheren Auswertungen war eine erhebliche Zahl von registrierten, aber hinsichtlich ihres Überlebens ungeklärter Patienten enthalten. Dies wurde mittlerweile bereinigt. Mit der Angabe basierend auf den Daten des Jahres 2019 (20) liegt mit der Zahl von 6.463 registrierten Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband 2019 (20)) zum wiederholten Mal eine verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenzangabe vor. Es handelt sich dabei um die Punktprävalenz für das Jahr 2019. 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 (91). Diese Zahl wurde für das Berichtsjahr 2012 mit 5.111

angegeben (91) und korrespondiert damit äußerst plausibel mit der Zahl aus den neuen Berichtsbänden ab 2013, d.h. nach der Datenbereinigung (2013 = 5.101 CF-Patienten, (92)).

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 (93). Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder relativ nah beieinander liegen und demgegenüber beispielsweise Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen aufweisen, wohingegen für Irland mit 1:1.353 (0,74 %) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird (94, 95). 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 (94, 95). Daher ist der Angabe der Prävalenz, die für Deutschland direkt aus dem langjährig bestehenden Mukoviszidose-Register stammt, höhere Verlässlichkeit beizumessen.

Generell sind keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz bezüglich des Geschlechts bekannt. Auch die Prävalenz zeigt diesbezüglich keine relevanten Unterschiede, da die hohe Sterblichkeit nicht relevant unterschiedlich zwischen den Geschlechtern ist. Wegen der im Vergleich zur nicht an CF erkrankten Bevölkerung deutlich reduzierten Lebenserwartung der CF-Patienten, ist die Prävalenz bei älteren Patienten stark abfallend.

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

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte diesem Effekt in den letzten Jahren die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen. Im Ergebnis der Analyse der Angaben für die Berichtsjahre 2015 bis 2017 aus dem Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2018 („Berichtsjahr 2017“, (96)) und den Berichtsjahren 2018 (erschieden 2019 (97)) und 2019 (erschieden 2020 (20)), siehe Tabelle 3-4, wird jedoch ein Trend für eine leicht steigende Prävalenz erkennbar. Für 2020 (erstes Jahr der Vorhersage, da diese Daten noch nicht verfügbar sind) und die auf die Einreichung des Nutzendossiers im Jahre 2021 folgenden vier Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden soll (die Änderungen für die nächsten fünf Jahre sollen angegeben werden, d.h. für 2021 bis 2025), wird von einer leicht steigenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret angenommen, dass die Prävalenz in der Zielpopulation für das kommende Berichtsjahr (d.h. 2020) mit ca. 4,8 % pro Jahr leicht ansteigt (289 Patienten pro Jahr (aufgerundet), ermittelt aus dem Anstieg der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2015 bis 2019 (siehe Tabelle 3-4).

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 (98) sollte nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl führen, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, kein grundsätzlicher Anstieg in den Patientenzahlen auftreten sollte..

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Angaben in Tabelle 3-4 um die Prävalenz aller CF-Patienten handelt. Im folgenden Abschnitt wird der Anteil der CF-Patienten im Anwendungsgebiet D bzw. die Zielpopulation hergeleitet.

Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2015 bis 2019 (berichtete Werte) und von 2020 bis 2025 (Extrapolation)

Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2015¹ (96)	2016² (96)	2017³ (96)	2018⁴ (97)	2019⁵ (20)
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.331	5.720	6.106	6.340	6.463
Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2020⁶	2021⁶	2022⁶	2023⁶	2024⁶
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.752	7.041	7.330	7.619	7.908
Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2025⁶				
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	8.197				

¹ Datenstand zum 28.10.2016; ² Datenstand zum 11.09.2017; ³ Datenstand zum 18.09.2018; ⁴ Datenstand zum 24.09.2019; ⁵ Datenstand zum 10.06.2020; ⁶ Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2015 bis 2019: Anstieg = 289 Patienten/Jahr (gerundet auf ganze Patientenzahl)

Quellen: (20, 96, 97)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) - Anwendungsgebiet D: Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del- Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen	196	173

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

Auf der Basis der generellen Anerkennung des Deutschen Mukoviszidose-Registers als valide Datenbasis für die Zahl der CF-Patienten in Deutschland durch den G-BA (siehe Ausführungen am Beginn dieses Abschnitts), hat Vertex zur Ermittlung der Patientenzahl eine Registeranfrage beim Deutschen Mukoviszidose-Register gestellt. Es sollten alle lebenden Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter mit einer CF-Diagnose identifiziert werden, die im letzten verfügbaren Datenstand (Berichtsjahr 2018) Verlaufsdaten aufwiesen. D.h. Patienten mit einer CFTR-assoziierten Erkrankung (Definition lt. AWMF-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ von 2013 (99) bzw. CFSPID (*CF-Screening positive, inconclusive diagnosis*) (100) wurden explizit aus der Zählung ausgeschlossen, da sie nicht von der Zulassung der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst sind. Durch diese Methodik ist es möglich, die relevante Patientenzahl für Deutschland so exakt wie möglich direkt zu bestimmen, ohne auf Näherungen oder Abschätzungen über den Umweg anderer Datenquellen (wie bspw. Registerdaten anderer Länder) angewiesen zu sein.

Aus der weiteren Bedingung der Indikation, dass die Patienten (mindestens) auf einem Allel eine F508del-Mutation tragen müssen, um für den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Frage zu kommen, ergeben sich die

weiteren Kriterien für die Zählung: vorliegende Genotypisierung des Patienten und Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation.

Das Mukoviszidose-Register übermittelte einen Ergebnisbericht an Vertex (101), in dem die vollständig anonymisierten, aggregierten Patientenzahlen entsprechend der Anforderung enthalten sind. Es wurden insgesamt 4.696 lebende CF-Patienten ab 12 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2019 identifiziert, von denen 4.666 (99,4 %) genotypisiert sind.

Entsprechend der Auswertung werden insgesamt 4.032 CF-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland von der Gesamt-Indikation für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst. Davon sind 2.170 Patienten homozygot bezüglich der F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen. Entsprechend wurden 1.862 Patienten identifiziert, die nur eine F508del-Mutation und auf dem anderen Allel eine weitere Mutation tragen, die keine F508del-Mutation ist (F508del heterozygote CF-Patienten) (101).

Für das Anwendungsgebiet D ergibt sich die Gesamtanzahl von 196 Patienten in Deutschland (101). Aufgrund der beschriebenen Ermittlung dieser konkreten aktuellen Patientenzahl auf Basis des Deutschen Mukoviszidose-Registers wird keine Spanne zur Abschätzung einer evtl. Unsicherheit angegeben.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuellen verfügbaren Angabe 83.190.556 Einwohner (Stand 30.09.2020 (102)). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl, der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 73.053.000 Versicherte (Stand Juli 2020, (103)).

Es kann die Annahme getroffen werden, dass die Altersverteilung für die Gesamteinwohner in Deutschland nicht relevant von der der gesetzlich krankenversicherten Einwohner abweicht. Diese Annahme ist erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Altersbereichs detaillierte Altersverteilung der Patienten im Bereich der GKV nicht zugänglich ist. Demzufolge kann der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten an der Gesamtbevölkerung (87,81 %) direkt auf die Anzahl der Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen, angewandt werden. Daraus wird der Anteil der Patienten im Indikationsgebiet berechnet, der für den Bereich der GKV zu erwarten ist. Es ergeben sich damit (gerundet) maximal 173 im Bereich der GKV zu erwartende Patienten im Indikationsgebiet. Der geschilderte Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-6 dargestellt und kann mit Hilfe einer Excel-Datei nachvollzogen werden (104).

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: CF-Patienten ≥ 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl der CF-Patienten ≥ 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen	196
2	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (103) an der Gesamtbevölkerung (102): $73.053.000 / 83.190.556 = 0,8781$	87,81 %
3	Anzahl GKV-versicherter Patienten ≥ 12 Jahre, die die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen (87,89 % GKV-Versicherte ≥ 12 Jahre: 196 * 0.8781) ^{&}	173 [#]

[#] gerundet

[&] Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen ≥ 12 Jahre an der Gesamtbevölkerung (102) identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten ≥ 12 Jahre an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (103).

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
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) - Anwendungsgebiet D: Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen	CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen	173

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 D, also CF-Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen, von einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) profitieren können. Daher wird von 173 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, der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor), sowie Informationen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich 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 D).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk, D, Schubert-Zsilavec, M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8(6):691-708.
2. Riordan, JR, Rommens, JM, Kerem, B, Alon, N, Rozmahel, R, Grzelczak, Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245(4922):1066-73.
3. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
4. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem.* 2008(3):91-120.
5. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
6. Ratjen, F, Tullis, E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; p. 593-604. 2008.
7. Sheppard, DN, Rich, DP, Ostedgaard, LS, Gregory, RJ, Smith, AE, Welsh, MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature.* 1993;362(6416):160-4.
8. Ratjen, FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care.* 2009;54(5):595-605.
9. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2020. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> [Zugriff am: 25.05.2020].
10. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, Li, H, Sheppard, DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
11. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). 2020. List of current CFTR2 variants; Abrufbar unter: <https://cfr2.org>. [Zugriff am: 25.05.2020].
12. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-33.
13. Boyle, MP, De Boeck, K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158-63.

14. Kim, SJ, Skach, WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Front Pharmacol.* 2012;3:201.
15. Grasemann, H, Ratjen, F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):148-57.
16. Stick, SM, Brennan, S, Murray, C, Douglas, T, von Ungern-Sternberg, BS, Garratt, LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-8 e1.
17. Sly P. D. et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *American Thoracic Society.* 2009;180(2):146 - 52.
18. Sly P. D. et al. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine.* 2013;368(21):1963 - 70.
19. VanDevanter D. R. Kahle J. S. O'Sullivan A. K. Skirica S. Hodgkins P. S. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15(2):147 - 57.
20. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
21. VanDevanter D. R. Morris N. J. Konstan M. W. IV-treated pulmonary exacerbations in the prio year: An important independent risk factor for future pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15(3):372 - 9.
22. VanDevanter D. R. Pasta D. J. Konstan M. W. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2015;14(6):763 - 9.
23. Stenbit, AE, Flume, PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(6):442-7.
24. Waters, V, Stanojevic, S, Atenafu, EG, Lu, A, Yau, Y, Tullis, E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;40(1):61-6.
25. Ellaffi, M, Vinsonneau, C, Coste, J, Hubert, D, Burgel, PR, Dhainaut, JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):158-64.
26. Newton, TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
27. Koch, C, Hoiby, N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993;341(8852):1065-9.
28. Davies, JC, Cunningham, S, Alton, EW, Innes, JA. Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. *Thorax.* 2008;63(2):96-7.
29. Quinton, PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev.* 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
30. Rowe, SM, Miller, S, Sorscher, EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992-2001.
31. Staufer, K, Halilbasic, E, Trauner, M, Kazemi-Shirazi, L. Cystic fibrosis related liver disease - another black box in hepatology. *Int J Mol Sci.* 2014;15(8):13529-49.
32. Chen, H, Ruan, YC, Xu, WM, Chen, J, Chan, HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):703-13.
33. Nousia-Arvanitakis, S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol.* 1999;29(2):138-42.
34. Comer, DM, Ennis, M, McDowell, C, Beattie, D, Rendall, J, Hall, V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Qjm.* 2009;102(11):793-8.

35. McKone, EF, Emerson, SS, Edwards, KL, Aitken, ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361(9370):1671-6.
36. Strausbaugh, SD, Davis, PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):279-88.
37. van der Doef, HP, Kokke, FT, van der Ent, CK, Houwen, RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(3):265-70.
38. Colombo, C, Battezzati, PM, Crosignani, A, Morabito, A, Costantini, D, Padoan, R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36(6):1374-82.
39. Lindblad, A, Glaumann, H, Strandvik, B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8.
40. Paccou, J, Zeboulon, N, Combescure, C, Gossec, L, Cortet, B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(1):1-7.
41. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, Cahill, BC, Hibbs, JR, Marshall, BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.
42. Koivula F, McClenaghan N, Harper A, G. S. Kelly C. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia*. 2016;59(7):1350 - 5.
43. Bruzzese, E, Callegari, ML, Raia, V, Viscovo, S, Scotto, R, Ferrari, S, et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial. *PLoS One*. 2014;9(2):e87796.
44. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1997;41(2):161-5.
45. Hodges, CA, Palmert, MR, Drumm, ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*. 2008;149(6):2790-7.
46. Stuppia, L, Antonucci, I, Binni, F, Brandi, A, Grifone, N, Colosimo, A, et al. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(8):959-64.
47. Colombo, C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(6):529-36.
48. Pencharz, PB, Durie, PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19(6):387-94.
49. Peterson, ML, Jacobs, DR, Jr., Milla, CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):588-92.
50. Sharma, R, Florea, VG, Bolger, AP, Doehner, W, Florea, ND, Coats, AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1266/Nutzenbewertung_Lumacaftor_Ivacaftor-G-BA.pdf [Zugriff am: 26.04.2018].
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ivacaftor. 2012.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet. 2015.

54. Accurso, FJ, Van Goor, F, Zha, J, Stone, AJ, Dong, Q, Ordonez, CL, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *J Cyst Fibros.* 2014;13(2):139-47.
55. Moran, O, Zegarra-Moran, O. On the measurement of the functional properties of the CFTR. *J Cyst Fibros.* 2008;7(6):483-94.
56. Johansen, HK, Nir, M, Hoiby, N, Koch, C, Schwartz, M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet.* 1991;337(8742):631-4.
57. Kerem, E, Kerem, B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22(6):387-95.
58. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, Canny, GJ, Levison, H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
59. McKone, EF, Goss, CH, Aitken, ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006;130(5):1441-7.
60. Destatis. 2020. Sterbetafeln 2017/2019.; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/09/PD20_377_12621.html [Zugriff am: 22.10.2020].
61. European Medicines Agency. EPAR Kaftrio® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
62. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
63. Cystic Fibrosis Trust. 2011. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition.; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/448939/cd-standards-of-care-dec-2011.pdf> [Zugriff am: 14.09.2015].
64. Smyth, AR, Bell, SC, Bojcin, S, Bryon, M, Duff, A, Flume, P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-42.
65. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 2017.
66. European Medicines Agency. EPAR Symkevi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
67. Müller, FM, Bend, J, Rietschel, E. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
68. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
69. European Medicines Agency. EPAR Orkambi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
70. Schwarz, C, Düeseberg, U, Bend, J, et. al. 2017. S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*., AWMF online; [Zugriff am: 27.05.2020].
71. Hammermann, J, Claßen, M, Schmidt, S, et. al. 2020. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie., AWMF online; [Zugriff am: 27.05.2020].

72. Schwarz, C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31(4):80-8.
73. Donaldson, SH, Bennett, WD, Zeman, KL, Knowles, MR, Tarran, R, Boucher, RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):241-50.
74. Konstan, MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):567-73.
75. 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.
76. Konstan, MW, VanDevanter, DR, Rasouliyan, L, Pasta, DJ, Yegin, A, Morgan, WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(12):1167-72.
77. Sawicki, GS, Sellers, DE, Robinson, WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):91-6.
78. Britto, MT, Kotagal, UR, Hornung, RW, Atherton, HD, Tsevat, J, Wilmott, RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(1):64-72.
79. Yi, MS, Tsevat, J, Wilmott, RW, Kotagal, UR, Britto, MT. The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference? *J Pediatr*. 2004;144(6):711-8.
80. Quittner, AL, Buu, A, Messer, MA, Modi, AC, Watrous, M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2347-54.
81. Sawicki, GS, Rasouliyan, L, McMullen, AH, Wagener, JS, McColley, SA, Pasta, DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):36-44.
82. Quittner, AL, Barker, DH, Snell, C, Grimley, ME, Marciel, K, Cruz, I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):582-8.
83. Driscoll, KA, Montag-Leifling, K, Acton, JD, Modi, AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(8):784-92.
84. Zupanic, MV, Skerjanc, A. Cystic Fibrosis and Career Counselling. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(4):279-84.
85. Cystic Fibrosis Canada. 2019. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2018 Annual Data Report; Abrufbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/RegistryReport2018/2018RegistryAnnualDataReport.pdf> [Zugriff am: 14.04.2020].
86. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2019. 2018 Annual Data Report; Abrufbar unter: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> [Zugriff am: 14.04.2020].
87. UK Cystic Fibrosis Registry. 2019. Annual Data Report 2018; Abrufbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry/reporting-and-resources> [Zugriff am: 14.04.2020].
88. Davies, JC, Moskowitz, SM, Brown, C, Horsley, A, Mall, MA, McKone, EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1599-611.

89. 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.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
91. Sens, B, Stern, M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.
92. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
93. European Medicines Agency. CHMP assessment report on an extension of marketing authorisation including an extension of indication Lumacaftor/Ivacaftor (EPAR). 2015.
94. Colombo, C, Littlewood, J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. J Cyst Fibros. 2011;10 Suppl 2:S7-15.
95. Farrell, PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008;7(5):450-3.
96. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
97. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss. Neufassung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016.
99. Nährlich, L, Stuhmann-Spangenberg, M, Barben, J, Bargon, J, Blankenstein, O, Bremer, W, et al. S2-Konsens-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
100. Munck, A, Mayell, SJ, Winters, V, Shawcross, A, Derichs, N, Parad, R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015;14(6):706-13.
101. Mukoviszidose e.V. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex Report - STAT-UP. 2020.
102. Destatis. 2021. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.09.2020; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff am: 03.03.2021].
103. BMG. 2020. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF20Bund_Juli 2020; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf [Zugriff am: 03.03.2021].
104. Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH. Berechnung Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Excel-Datei). 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function-Mutation</i> aufweisen	Oral: 1-mal täglich, zwei Filmtabletten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1-mal täglich eine Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function-Mutation</i> aufweisen	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
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

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

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

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

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

Der Behandlungsmodus sowie Verbrauch kann von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) kann patientenindividuell unterschiedlich ausfallen, sofern die Therapie in Kombination mit moderaten (beispielsweise Fluconazol oder Erythromycin) bzw. starken CYP3A Inhibitoren (beispielsweise Ketoconazol oder Itraconazol) erfolgt (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Dosierungs-Schema für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) in Kombination mit CYP3A-Inhibitoren

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

Quelle: (1)

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

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor)):

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

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren beträgt täglich eine Tablette mit 100 mg Tezacaftor / 150 mg Ivacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor mit 150 mg abends (Tagesgesamtdosis: 100 mg Tezacaftor und 300 mg Ivacaftor). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (2). Wie auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel handelt es

sich bei der zVT um ein Arzneimittel-Regime, somit wird analog Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) als zVT ausgewiesen.

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/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function</i> -Mutation aufweisen	Oral: 1-mal täglich, zwei Filmtabletten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1-mal täglich eine Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tezacaftor/Ivacaftor (+ Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function</i> -Mutation aufweisen	Oral: 1-mal täglich, eine Filmtablette Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg morgens und 1-mal täglich eine Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends	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/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) als auch mit der Zweckmäßigen Vergleichstherapie 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	Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (+Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function</i> -Mutation aufweisen	365	Ivacaftor: 75 mg/ Tezacaftor: 50 mg/ Elxacaftor: 100 mg [1-mal täglich 2 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elxacaftor/ morgens und 1 Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends = 0,3 g/0,1 g/ 0,2 g DDD (DDD für Tezacaftor = 1 DE ¹ Oral; DDD für Elxacaftor liegt nicht vor)	Ivacaftor: $0,3 \text{ g} * 365 = 109,5 \text{ g pro Jahr}$ Tezacaftor: $0,05 \text{ g} * 2 * 365 = 36,5 \text{ g pro Jahr}$ Elxacaftor: $0,1 \text{ g} * 2 * 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g pro Jahr}$

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function</i> -Mutation aufweisen	365	Tezacaftor: 100 mg/ Ivacaftor: 300 mg [1 Filmtablette à 100mg Tezacaftor/150 mg Ivacaftor morgens und 1 Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends = 0,1g/0,3g DDD (DDD für Tezacaftor = 1 DE O).	Tezacaftor: 0,1g * 365 Tage = 36,5g pro Jahr/54,75g pro Jahr Ivacaftor: 0,15g * 365 Tage = 54,75g pro Jahr Ivacaftor: 0.15g * 365 Tage = 54,75g pro Jahr
¹ : Dosierungseinheit ² : Oral				

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

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 2). Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung der DDD des WiDO (Wissenschaftliches Institut der AOK) (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 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/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 12.867,29 (56 Filmtabletten à 100 mg Elexacaftor / 50 mg Tezacaftor / 75 mg Ivacaftor) <u>Ivacaftor:</u> 8.221,15 (28 Filmtabletten à 150 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 12.131,25 (1,77 ¹ ; 734,27 ²) <u>Ivacaftor:</u> 7.750,45 (1,77 ¹ ; 468,93 ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Tezacaftor/Ivacaftor (+ Ivacaftor)	<u>Tezacaftor/Ivacaftor:</u> 5.292,22 (28 Filmtabletten à 100 mg Tezacaftor / 150 mg Ivacaftor) <u>Ivacaftor:</u> 8221,15 (28 Filmtabletten à 150 mg Ivacaftor)	<u>Tezacaftor/Ivacaftor:</u> 4.988,79 (1,77 ¹ ; 301,66 ²) <u>Ivacaftor:</u> 7750,45 (1,77 ¹ ; 468,93 ²)
¹ : Pflichtrabatt der Apotheke ² : Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde die jeweils zweckmäßigste Packung gewählt. Importierte Arzneimittel, sowie Arzneimittel außer Vertrieb wurden nicht berücksichtigt. Die jeweiligen Informationen zu den Kosten entstammen der Lauer-Fischer Datenbank (Stand: 15.03.2021).

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/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function-Mutation</i> aufweisen	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function-Mutation</i> aufweisen	-	-	-

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.

Für das zu bewertende Arzneimittel, sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden regelhafte Inanspruchnahmen ärztlicher Behandlungen oder Verordnungen von sonstigen

Leistungen zulasten der GKV in den entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen identifiziert. Allerdings bestehen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Unterschiede hinsichtlich der notwendigen, zusätzlichen GKV-Leistungen.

Die Fachinformationen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) und Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) empfehlen Leberfunktionstests und ophthalmologische Untersuchungen (1, 2). Diese sind im EBM mit 0,25 € und 13,02 € beziffert (EBM 32069, EBM 32070, EBM 06211. Stand: 1. Quartal 2021) (4). Da diese Leistungen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie gelten und somit diesbezüglich keine regelhaften Unterschiede bestehen, werden diese in den Tabelle 3-13 Tabelle 3-14 nicht aufgeführt.

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 wurden keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich notwendiger zusätzlicher GKV-Leistungen festgestellt.

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/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function</i> -Mutation aufweisen	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tezacaftor/Ivacaftor (+ Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function</i> -Mutation aufweisen	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. 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/Tezacaftor/Elxacaftor (+Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function</i> -Mutation aufweisen	259.172,16	-	-	259.172,16
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor)	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function</i> -Mutation aufweisen	166.065,09	-	-	166.065,09

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) sowie für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) ergeben sich aus den Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden Packungsgrößen (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 die Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine *Residual Function*-Mutation aufweisen, neben Kaftrio® (plus Kalydeco®) ein weiteres kausal wirksames Arzneimittel-Regime zur Verfügung: Symkevi® (plus Kalydeco®). Es ist daher davon auszugehen, dass neu eingestellte Patienten in der Zielpopulation auf Kaftrio® (plus Kalydeco®) eingestellt oder Patienten von Symkevi® plus Kalydeco® umgestellt werden, wobei stabil eingestellte Patienten nicht vorrangig umgestellt werden.

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

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

In den ersten Jahren nach der Indikationserweiterung kann nicht realistisch davon ausgegangen werden, dass alle für eine Behandlung mit Kaftrio® (in Kombination mit Kalydeco®) in Frage kommenden Patienten auch tatsächlich eingestellt 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 15.03.2021) 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 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. EPAR Kafrio® - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
2. European Medicines Agency. EPAR Symkevi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
3. Wissenschaftliches Institut der AOK. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021. 2021.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2021. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM); Abrufbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am: 22.03.2021].
5. Vertex Pharmaceuticals. Berechnung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie der zVT in Microsoft Excel. 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation (SmPC deutsch) zu Kafrio® (1).

4.1 Anwendungsgebiete

Kafrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kafrio darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, muss das Vorliegen von mindestens einer *F508del*-Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis sind zwei Tabletten (mit jeweils 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

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

Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind seit:

- der versäumten Morgendosis, soll der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Abenddosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.
- der versäumten Abenddosis, soll der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Die Morgen- und die Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren				
Mäßige CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4*
Morgendosis	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten	Eine IVA-Tablette	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten	Eine IVA-Tablette
Abenddosis[^]	Keine Dosis			
* Fortsetzung der Einnahme von zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten und einer IVA-Tablette an alternierenden Tagen.				
[^] Die Abenddosis mit der IVA-Tablette soll nicht eingenommen werden.				
Starke CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4[#]
Morgendosis	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten	Keine Dosis	Keine Dosis	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten
Abenddosis[^]	Keine Dosis			
[#] Fortsetzung der Einnahme von zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen.				
[^] Die Abenddosis mit der IVA-Tablette soll nicht eingenommen werden.				

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Kaftrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In

solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 2).

Es wurden keine Studien an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt, aber es ist eine höhere Exposition als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit Kaftrio behandelt werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 2) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Tabelle 2: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion			
	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)*	Stark eingeschränkt (Child-Pugh- Klasse C)
Morgens	Keine Dosisanpassung (zwei IVA/TEZ/ELX- Tabletten)	Anwendung nicht empfohlen* Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten und einer IVA/TEZ/ELX- Tablette an alternierenden Tagen	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.
Abends	Keine Dosisanpassung (eine IVA-Tablette)	Keine IVA-Tablette	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden
* Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein eindeutiger medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.			

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, weil derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die für andere Anwendungsarten sprechen. Das Zerkauen oder Zerdrücken der Tablette wird nicht empfohlen.

Die Kaftrio-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete Speisen oder solche, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten (siehe Abschnitt 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 2).

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit IVA/TEZ/ELX behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion / terminaler Niereninsuffizienz vor. Daher sollte die Anwendung bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten nach Organtransplantation

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit häufig angewendeten Immunsuppressiva siehe Abschnitt 4.5.

Hautausschläge

Die Häufigkeit von Hautausschlägen war bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen. 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 IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA 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).

Ältere Patienten

In die klinischen Studien zu IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene. Die Dosisempfehlungen beruhen auf dem pharmakokinetischen Profil und den Erkenntnissen aus klinischen Studien mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor und Ivacaftor-Monotherapie.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von IVA deutlich vermindert und es wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei IVA/TEZ/ELX und IVA führt.

Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöht. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA muss angepasst werden, wenn sie gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Katarakte

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

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von ELX, TEZ und/oder IVA

CYP3A-Induktoren

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

Beispiele für starke CYP3A-Induktoren sind:

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

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte die AUC von ELX um das 2,8-Fache und die AUC von TEZ um das 4,0- bis 4,5-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol und Ketoconazol erhöhte sich die AUC von IVA um das 15,6-Fache bzw. das 8,5-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA sollte reduziert werden, wenn diese gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Beispiele für starke CYP3A-Inhibitoren sind:

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

Simulationen deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit den mäßigen CYP3-Inhibitoren Fluconazol, Erythromycin und Verapamil die AUC von ELX und TEZ um das etwa 1,9-Fache bis 2,3-Fache erhöhen könnte. Die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol erhöhte die IVA-AUC um das 2,9-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und von IVA ist zu reduzieren, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Beispiele für mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Fluconazol
- Erythromycin

Der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Inhaltstoffe enthält, die mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind, kann die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöhen. Während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und IVA ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass ELX ein Substrat für die Efflux-Transporter P-gp (P-Glykoprotein) und BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, Brustkrebsresistenzprotein) ist, aber kein Substrat für OATP1B1 oder OATP1B3. Aufgrund seiner hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit für eine intakte Ausscheidung wird nicht erwartet, dass die Bioverfügbarkeit von ELX durch die gleichzeitige Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren maßgeblich beeinflusst wird.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass TEZ ein Substrat für den Aufnahme-Transporter OATP1B1 (Organo-Anion-Transporter B1) und die Efflux-Transporter P-gp und BCRP ist. TEZ ist kein Substrat von OATP1B3. Es ist aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem TEZ mit keiner erheblichen

Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Tezacaftor durch gleichzeitig angewendete Inhibitoren von OATP1B1, P-gp oder BCRP zu rechnen. Die Bioverfügbarkeit von M2-TEZ (einem TEZ-Metaboliten) kann jedoch durch P-gp-Inhibitoren erhöht werden. Bei der Anwendung von P-gp-Inhibitoren (wie z. B. Ciclosporin) zusammen mit IVA/TEZ/ELX ist daher Vorsicht geboten.

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

Arzneimittel, die von ELX, TEZ und/oder IVA beeinflusst werden

CYP2C9-Substrate

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

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

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

ELX und M23-ELX hemmen die Aufnahme durch OATP1B1 und OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA erhöhten die AUC von Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, um das 1,2-Fache. Bei Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, wie z. B. Statine, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid, kann die gleichzeitige Anwendung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten von OATP1B1 oder OATP1B3 ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung erfolgen. Bilirubin ist ein OATP1B1- und OATP1B3-Substrat. In Studie 445-102 wurden leichte Anstiege des mittleren Gesamtbilirubins beobachtet (Veränderung um bis zu 4,0 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert). Dieser Befund

stimmt überein mit der *In-vitro*-Hemmung der Bilirubin-Transporter OATP1B1 und OATP1B3 durch ELX und M23-ELX.

ELX und IVA sind BCRP-Inhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln erhöhen, die BCRP-Substrate sind, wie z. B. Rosuvastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit BCRP-Substraten ist eine entsprechende Überwachung erforderlich.

Hormonelle Kontrazeptiva

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA wurden zusammen mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel untersucht und hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Es ist nicht zu erwarten, dass IVA/TEZ/ELX und IVA einen Einfluss auf die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva haben.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 *Risk Management Plan* (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in der folgenden Tabelle 3-17. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurde dem EU-Risk-Management-Plan für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) entnommen (2).

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anfälligkeit für Infektionen mit Influenzaviren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in dem 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Wichtige potentielle Risiken		
Lebertoxizität	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Katarakt	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Fehlende Information		
Einnahme durch Schwangere oder Stillende	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Langzeit-Verträglichkeit	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Mäßige bis schwere Lebererkrankung	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt.	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Kaftrio® 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 SmPC zu Kaftrio® (zuzüglich Kalydeco®) (deutsch) (1),
- dem EU-Risk Management-Plan zu Kaftrio® (zuzüglich 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 Kaftrio® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. Risk Management Plan zu KAFTRIO (Elexacaftor in combination with Tezacaftor and Ivacaftor) Version 2.0. 2021.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

2.	Kontrolle der Transaminasenwerte	Es werden bei allen Patienten Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT oder AST) vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich <u>empfohlen</u> . (S.4f, Abschnitt 4.4)	nein
3.	Augenuntersuchung	Katarakte: Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen <u>empfohlen</u> . (S.6, Abschnitt 4.4)	nein
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
5.	Überprüfung des INR-Wertes	Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor eine Überwachung der INR (International Normalized Ratio) <u>empfohlen</u> . (S. 7, Abschnitt 4.5)	nein

6.	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	<p>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 Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es <u>soll</u> eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.</p> <p>Elexacaftor und M23-ELX hemmen die Aufnahme durch OATP1B1 und OATP1B3 in vitro. Tezacaftor/Ivacaftor erhöhten die AUC von Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, um das 1.2-fache. Gleichzeitige Anwendung von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor kann die Exposition von Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, wie bspw. Statinen, Glyburid, Nateglinid und Repaglinid, erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten von OATP1B1 oder OATP1B3 sollen ist Vorsicht geboten und es soll eine geeignete Überwachung durchgeführt werden.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Kaftrio (plus Ivacaftor) mit Arzneimitteln, die Substrate von BCRP sind (wie Rosuvastatin), kann die Exposition dieser Arzneimittel erhöhen. Geeignete Überwachung <u>soll</u> im Falle der</p>	nein
----	----------------------------------	--	------

		gleichzeitigen Anwendung mit Substraten des BCRP durchgeführt werden. (S. 7f, Abschnitt 4.5)	
Überdosierung			
7.	Überprüfung der Vitalparameter	Es sind keine Risiken in Zusammenhang mit einer Überdosierung von Kaftrio bekannt und bei einer Überdosierung steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung <u>besteht aus</u> allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 11, 4.9)	nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

April 2021 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

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

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

1. Quartal 2021 (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 Kaftrio® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2021. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM); Abrufbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am: 22.03.2021].