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 B

Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

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

Stand: 02.02.2022

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 10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 76

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen 14
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF 17
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare medikamentöse Therapien der CF 21
Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2015 bis 2019 (berichtete Werte) und von 2020 bis 2026 (Extrapolation) 27
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 28
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind 30
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 31
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 44
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 46
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 48
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 50
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 53
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 54
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 55
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 56
Tabelle 3-16: Dosierungsempfehlung für Patienten ab 6 Jahren 60
Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren 61
Tabelle 3-18: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion . 62
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 70
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 73

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen 13
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein 15
Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen von CF 16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSC	Best Supportive Care
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CFFPR	Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFRD	CF-assoziierter Diabetes (CF Related Diabetes)
CFSPID	CF-Screening positive, inconclusive diagnosis
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CYP	Cytochrom P450
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ELX	Elexacaftor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FEV_1	Forciertes Einsekundenvolumen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
IVA	Ivacaftor
MF	Minimalfunktion (minimal function)
NaCl	Natriumchlorid
OATP	Organo-Anion-Transporter
P-gp	P-Glykoprotein

Abkürzung	**Bedeutung**
RF	Restfunktion (residual function)
RMP	Risikomanagementplan
SF	Short-Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TEZ	Tezacaftor
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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 Zulassung durch die Europäische Union (EU) für die Indikationserweiterung der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erfolgte am 07.01.2022, womit die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) festgestellt wurde.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [1, 2].

Für die Nutzenbewertung wird entsprechend der mit dem G-BA abgestimmten Aufteilung für die Patienten ab 12 Jahren in die folgenden fünf Anwendungsgebiete unterschieden:

- Anwendungsgebiet A: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (minimal function; MF)-Mutation aufweisen (Modul 3 A)

- Anwendungsgebiet B: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Modul 3 B)

- Anwendungsgebiet C: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen (Modul 3 C)

- Anwendungsgebiet D: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions (residual function, RF)-Mutation aufweisen (Modul 3 D)

- Anwendungsgebiet E: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Modul 3 E)

Das hier vorliegende Modul 3 B bezieht sich spezifisch auf Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Anwendungsgebiet B), fortlaufend als Patienten mit hF508del-Mutation bezeichnet.

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU werden erfüllt. Hierdurch ist Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen [3, 4].

Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Patienten im Alter ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktion (minimal function, MF)-Mutation aufweisen, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V vereinbart [5, 6].

Zur Darstellung der Evidenz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei den Patienten des Anwendungsgebiets B werden in Modul 4 B dieses Nutzendossiers als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) sowohl die CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor als auch die alternative CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor), herangezogen.

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 für die Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten ab 12 Jahren hat zum 27.02.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-257) [7]. Darin wurde unter anderem die zVT entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt. Für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B des Nutzendossiers) fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 für Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einer hF508del-Mutation Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als zVT bestimmt. Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) werden auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B als gleichwertige zVT-Alternativen herangezogen.

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

Zur Indikationserweiterung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B des Nutzendossiers) fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem

G-BA statt. Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit hF508del-Mutation im Februar 2020 (Alter ab 12 Jahren) festgelegte zVT Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch für Patienten von 6 bis 11 Jahren gültig ist. Lumacaftor/Ivacaftor ist seit Oktober 2015 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zugelassen. Im Januar 2018 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist seit Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, zugelassen. Im November 2020 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert.

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 European Public Assessment Report (EPAR) (Anlage 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) entnommen [1, 2]. Die Angaben zum Status der zu bewertenden Arzneimittel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurden der Homepage der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen [3, 4].

Die Angaben zur zVT wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA für Patienten ab 12 Jahren entnommen [7].

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 (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio. [Zugriff am: 12.01.2022]
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco. [Zugriff am: 12.01.2022]

3. European Medicines Agency (EMA). 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. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3_en.pdf. [Zugriff am: 09.12.2021]
4. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/08/556-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-n-24-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl-14-dihydro_en.pdf. [Zugriff am: 09.12.2021]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7320/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-257 – Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die CF ist eine seltene, autosomal-rezessive, progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind [1]. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten aktuell mit 6.648 angegeben [2]. Ursache der Erkrankung ist eine Mutation im CFTR-Gen, die zu einer Fehlfunktion des CFTR-Ionenkanals in Epithelzellen führt. Dadurch kommt es u. a. in Lunge und Pankreas zur Bildung zähflüssiger Sekrete, die zur Funktionseinschränkung bis hin zum Funktionsverlust und letztendlich zu verminderter Lebenserwartung führen [3].

Pathophysiologie der CF

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

Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über den CFTR-Ionenkanal aus den Epithelzellen transportiert. Auf der Oberfläche von Lungenepithelzellen sind Chloridionen für die Bildung eines dünnen, salzigen Flüssigkeitsfilms notwendig. Bei einer CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle transportiert 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 begünstigt die Bildung von zähem Schleim, der die Funktion der Flimmerhärchen beeinträchtigt und einen Nährboden für die Besiedelung mit Bakterien bildet, wodurch es zu Entzündungen kommt. Die wiederkehrenden bzw. chronischen Entzündungen und Infektionen

führen beispielsweise zu einer Vernarbung und Fibrosierung der Lunge. Die dadurch zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der CF [9]. Abbildung 3-1 veranschaulicht schematisch die Kaskade der ablaufenden Prozesse der Pathophysiologie der CF in den Atemwegen.

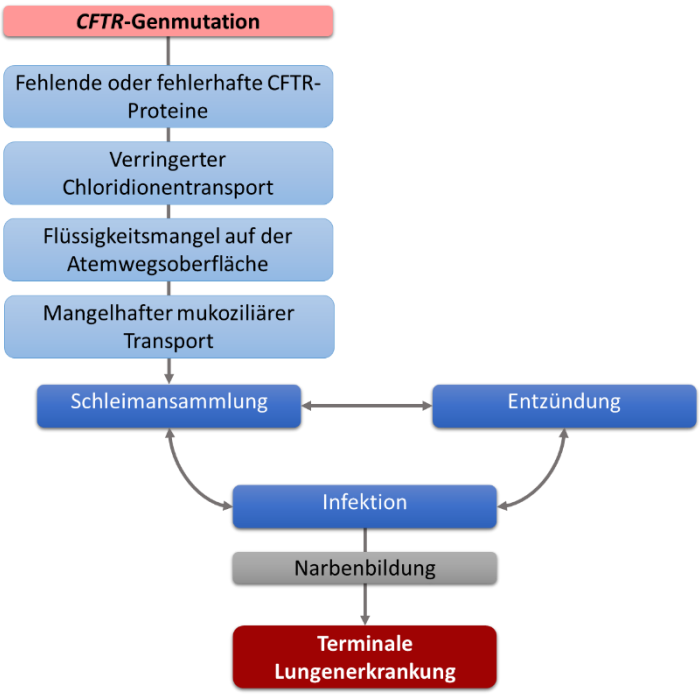

Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen
Quelle: [8]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2.107 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt [10], von denen aktuell 382 als krankheitsverursachend eingeschätzt [11] und die auf Basis ihrer Wirkung auf das CFTR-Protein in sechs verschiedenen Mutationsklassen zusammengefasst werden [12-14]. Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein vollständiges CFTR-Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein an die Zellmembran. Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Ionenkanals gestört. Bei Mutationen der Klasse IV ist die Leitfähigkeit des Ionenkanals 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). Manche Klassifikationssysteme beschreiben lediglich fünf Mutationsklassen und fassen die Klasse V und VI zu einer Klasse zusammen, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Zwar bestehen Unterschiede im Verlauf der Erkrankung in Abhängigkeit der

Mutationsklasse, jedoch kommt es bei Vorliegen zweier krankheitsverursachender Mutationen in jedem Fall zu einer chronisch progredienten, multisystemischen Erkrankung. In den Klassen IV-VI kann die Progression zwar verlangsamt sein, der Gesamtverlauf ist jedoch nicht notwendigerweise weniger schwerwiegend als in den Klassen I-III. In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst. Generell kann eine bestimmte Mutation zu vielfältigen Defekten führen und somit in mehrere Mutationsklassen fallen.

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

Art des Mangels	**Mutations-klasse** (Mutations-Beispiele)	**Molekularer Defekt**	**Klinischer Effekt**
Veränderung der **Menge** der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	**I** (R553X, G542X, 1717-1G→A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, Chloridionentransport findet nicht statt
	II (F508del, N1303K, I507del)	CFTR-Protein wird nicht korrekt verarbeitet und transportiert	wenig oder kein CFTR-Protein gelangt an die Zelloberfläche, Chloridionentransport ist gestört
	V (3849 + 10kB C→T)	verringerte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	eine deutlich reduzierte Menge an intaktem CFTR-Protein befindet sich an der Zelloberfläche, ein geringer Chloridionentransport findet statt
	VI (4326delTC, 4279insA)	verringerte Stabilität des CFTR-Proteins	das gebildete CFTR-Protein ist instabil und wird an der Zelloberfläche zu schnell abgebaut
Veränderung der **Funktion** der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	**III** (G551D, G551S, R117H)	gestörte Regulation und Aktivierung des CFTR-Ionenkanals	Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, Chloridion kann nicht korrekt transportiert werden
	IV (R347H, R117H, R334W)	gestörte Ionen-leitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	Chloridionentransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [12, 15]			

Die häufigste CFTR-Mutation ist eine Deletionsmutation, die zu einem Verlust von Phenylalanin an der Position 508 des Wildtyp-Proteins führt (F508del). Bei der F508del-Mutation fehlt aufgrund einer Deletion von drei Nukleotiden im CFTR-Gen auf Chromosom 7 die Aminosäure Phenylalanin an Position 508 im CFTR-Protein (F508del entspricht F=Phenylalanin im Einbuchstabencode; 508=Stelle im Protein; del=Deletion). Dadurch wird in der Proteinbiosynthese ein fehlerhaftes Protein gebildet (Abbildung 3-2), welches bei der Faltung im Endoplasmatischen Retikulum nicht weiterverarbeitet, sondern an Ubiquitin gebunden und anschließend durch Proteasen abgebaut wird. Entsprechend wird die F508del-Mutation in die Klasse II der CFTR-Mutationen eingeordnet [12, 15].

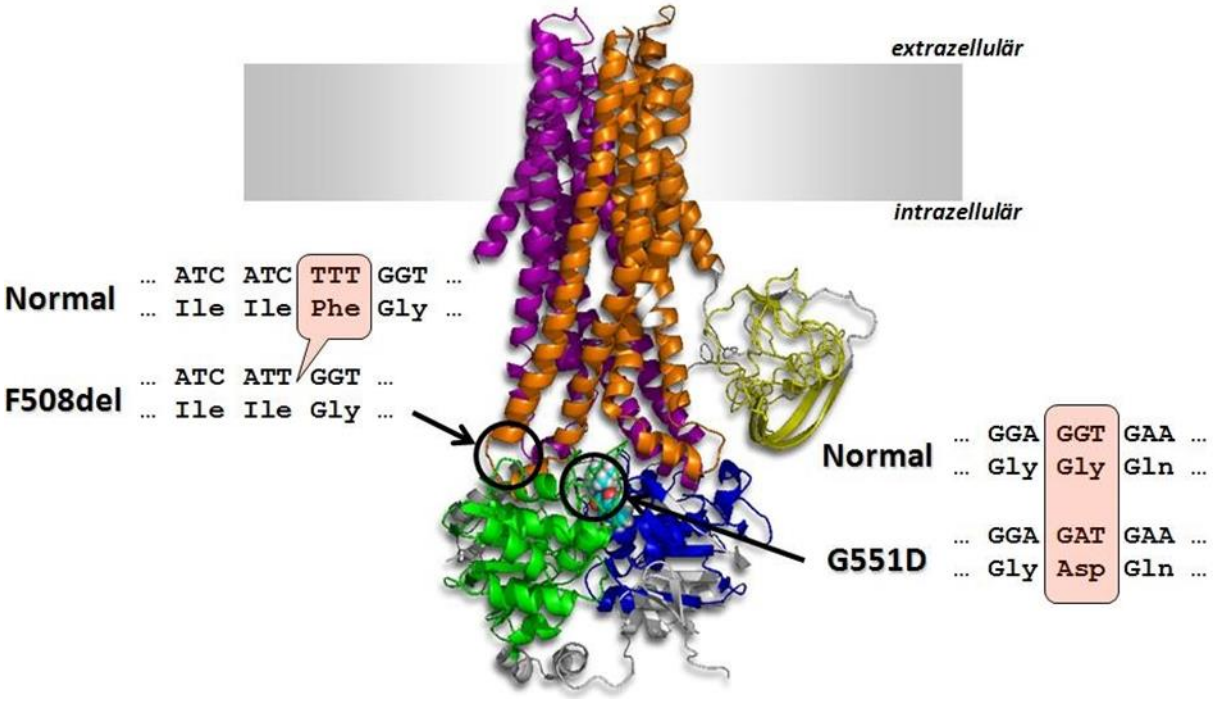

Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein
Quelle: [16]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Wenn das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch erreicht, ist es nur eingeschränkt funktionsfähig [12]. Letztendlich wird das CFTR-Protein durch die F508del Mutation in zu geringer Menge, mit Instabilität und reduzierter Offenwahrscheinlichkeit in der Zellmembran exprimiert, so dass der Chloridionentransport 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 [8].

Klinisches Bild der CF

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

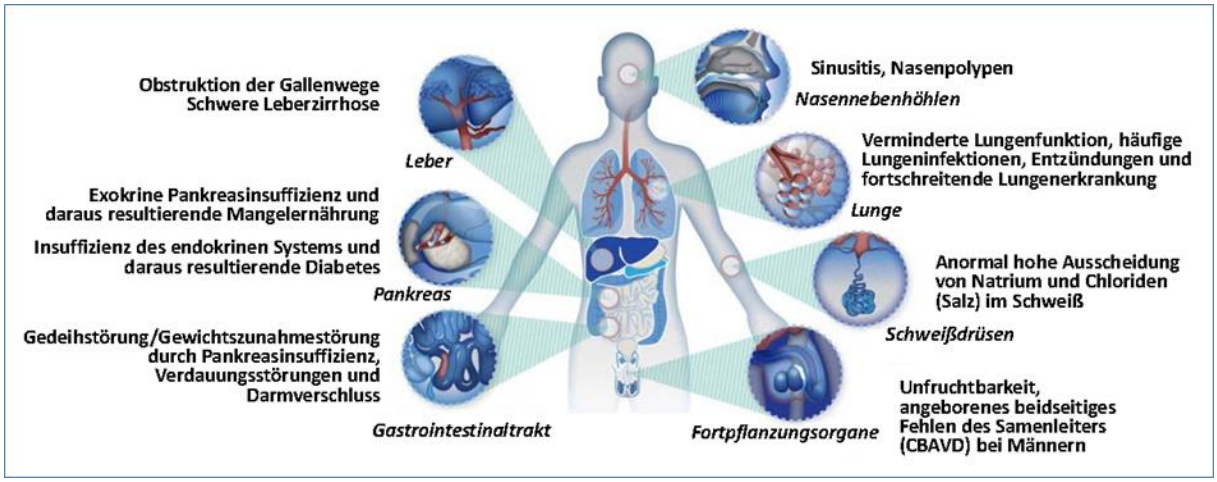

Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen von CF
Quelle: [5]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 [8].

Das Krankheitsbild von CF wird schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge und eine Verdickung der Bronchialwand dominiert [17, 18]. 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) [19, 20]. Trotz dieser strukturellen Veränderungen ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig [17]. Die Lungenerkrankung ist also bereits manifestiert, bevor die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion abnimmt.

Bei vielen CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit Pseudomonas aeruginosa, wobei die Häufigkeit der Infektionen mit dem Alter zunimmt. Bei den über 15-jährigen Patienten liegt die Besiedelungsrate bereits bei über 20% und steigt dann mit dem Alter bis auf ca. 70% an. Nach der Erstbesiedelung mit Bakterien kommt es allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Bei 9,8% der Kinder und Jugendlichen und 53,1% der Erwachsenen liegt eine chronische Infektion mit Pseudomonas aeruginosa vor [21]. Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentzündungen, führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute

Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet [8]. Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation [22, 23]. Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel [24]. Sie sind daher mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion [25] und einer frühen Mortalität assoziiert [26, 27].

Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen wesentlich die Lebensqualität und -erwartung von CF-Patienten [28]. Ungefähr 90% aller CF-Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf. Pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache [29].

Neben der fortschreitenden Erkrankung der Atemwege kommt es zu **extrapulmonalen Manifestationen**, die aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chlorid- bzw. Bicarbonationen durch das CFTR-Protein resultieren. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas (Pankreasinsuffizienz), sowie pathologische pH-Werte im Gastrointestinaltrakt [30, 31], CF-assoziierte Lebererkrankung [32] und CF-assoziierter Diabetes (CF Related Diabetes, CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar [32, 33]. Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF

Klinisches Bild	**Prävalenz**	**Beginn**
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20% [34, 35] distales Darmverschluss-Syndrom: 15% [34]	Säuglingsalter, Kindheit
männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97% [33]	Säuglingsalter
Pankreasinsuffizienz	bis zu 85% [36]	Säuglingsalter, Kindheit
Lebererkrankung	27-35% [37, 38]	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5% Osteopenie: 38% [39]	Jugend/Erwachsenenalter
CFRD	bis zu 50% im Alter von 30 Jahren [40]	Jugend
bösartige Tumoren	bösartige Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Dickdarm, Dünndarm, Pankreas, Leber/Gallenwege, Ösophagus); Odds Ratio von 6,5 für das Auftreten dieser Tumoren im Vergleich zu Personen ohne CF [8]	Beginn ca. ab dem 30. Lebensjahr
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Im **Pankreas** bewirkt das zähflüssige Sekret 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 und 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 [8]. 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 [41].

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 (Darmverschluss) führen, welcher bei etwa 15% der Neugeborenen mit CF auftritt und häufig mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist [8, 35]. Bei über 85% der CF-Patienten in Deutschland liegt eine exokrine **Pankreasinsuffizienz** vor [21]. Die Patienten mit MF-Mutationen auf beiden Allelen (z. B. mit homozygoter F508del-Mutation) sind mit >90% nahezu allesamt pankreasinsuffizient und das bereits im ersten Lebensjahr [42, 43].

Im **Gastrointestinaltrakt** kommt es – neben Verdauungsstörungen durch die Pankreasinsuffizienz – durch die Störungen der Wasser- und Salz-Regulation und dem fehlenden epithelialen Schleim in Dünn- und Dickdarm zu einer Verdickung des Darminhaltes, zur Verlängerung der Passagezeit und zur Störung der Darmmotorik. Das kann im Neugeborenenalter zum Mekoniumileus führen und im weiteren Leben oft rezidivierende Episoden des distalen intestinalen Obstruktionssyndroms zur Folge haben [8, 35, 44]. Schon Kinder mit CF im Alter von 2 Jahren sind von Veränderungen der Darmflora und Entzündungen des Darmes betroffen [45].

Die **Fortpflanzungsorgane** von Frauen und Männern sind ebenfalls von CF-Manifestationen betroffen. Bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen, da die Spermienpassage im Eileiter durch zähen Schleim erschwert ist [46]. 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) [33].

Im Gallengangsystem der Leber sind durch den Defekt im CFTR-Protein die Fließfähigkeit und der Elektrolytgehalt der Gallenflüssigkeit verändert, so dass es zur Obstruktion und Verstopfung der Gallengänge und zu einer Gallenstauung kommt und sich im weiteren Verlauf einer CF Gallensteine entwickeln; der Gallenstau in der Leber kann zur Entwicklung einer sogenannten biliären Leberzirrhose führen [37]. Das betrifft ungefähr 5-6% aller CF-Patienten in Deutschland [21].

Die CF geht oft mit einer mangelhaften **Ernährungssituation** einher, die in schlechteres Wachsen und Gedeihen resultiert: 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 [47]. Einer US-amerikanischen Studie zufolge sind 18% der Kinder mit CF leichter als die von den 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 [48]. Eine **Gedeihstörung** mit verringertem Body Mass Index 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 [49].

Klinisches Bild bei Patienten mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Die klinischen Symptome und die Schnelle des Progresses der CF sind abhängig vom Mutationstyp [34, 43]. Das klinische Bild und der Krankheitsverlauf korrelieren vor allem mit dem Grad der Verringerung des Chloridionentransports [50, 51].

Bei CF-Patienten mit hF508del-Mutation weisen alle CFTR-Proteine einen mutationsbedingten Defekt auf, der zu einer Fehlprozessierung des Proteins führt, so dass kaum funktionsfähiges Protein die Zellmembran erreicht. Daraus resultierend weisen diese Patienten typischerweise einen besonders schweren klinischen Krankheitsverlauf auf. Patienten mit hF508del-Mutation zeigen fast allesamt im ersten Lebensjahr schon eine exokrine Pankreasinsuffizienz, hohe Schweißchlorid-Konzentrationen weit jenseits der diagnostisch relevanten Schwelle von 60 mmol/L und eine schnelle Krankheitsprogression [8, 43, 52-56]. Klinisch leiden diese Patienten unter einer schlechten körperlichen Entwicklung und rezidivierenden Atemwegsinfektionen; sie zeigen einen rapiden Abbau der Lungenfunktion, der sich im Schulkindalter sehr stark beschleunigt [43, 57].

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 [40]. In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit CF [5]. In Deutschland lag gemäß einer aktuellen Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers auf Basis der Daten von 2020 bei allen CF-Patienten das mediane Alter im Todesfall bei 35 Jahren [2].

Eine Auswertung des US-amerikanischen CF-Datenregisters Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) von Patienten, die 2010 geboren und diagnostiziert wurden, zeigt, dass Patienten mit einer hF508del-Mutation im CFTR-Gen ein geringeres medianes vorhergesagtes Überleben von 37 Jahren haben, verglichen mit 46 Jahren bei dem Durchschnitt aller CF-Patienten ohne hF508del-Mutation im CFTR-Gen [58]. Da die F508del-Mutation zahlenmäßig bei weitem die Mehrheit aller einzelnen CF-Mutationen mit Krankheitswert ausmacht (in Deutschland sind 45,7% der CF-Patienten F508del homozygot [2]), sind die Implikationen auch für das Gesundheitswesen besonders relevant.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im hier relevanten Anwendungsgebiet B angezeigt zur Behandlung der CF bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen

sind [59, 60]. Innerhalb des Anwendungsgebiets B 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 Symptome der CF sind individuell sehr verschieden, jedoch resultiert die Erkrankung bei allen Patienten in einer schweren und progredienten Multi-System Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen vermindert [5, 61]. Abhängig vom jeweilig zugrundeliegenden Mutationsmuster unterscheidet sich die CF lediglich in der Schnelle der Progredienz.

So schreitet bei Patienten mit hF508del-Mutation die CF-Erkrankung aufgrund des fast vollständigen Fehlens der CFTR-Funktion überdurchschnittlich schnell voran [43, 52-54].

Die bislang für Patienten mit hF508del-Mutation von 6 bis 11 Jahren verfügbaren CFTR-Modulatoren (Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor [zuzüglich Ivacaftor]) führen zwar bereits zu Verbesserungen der CFTR-Funktion und somit des klinischen Verlaufs sowie der Lebensqualität; die Wiederherstellung der CFTR-Funktion ist jedoch im Umfang im Vergleich zur nun verfügbaren Tripel-Kombination begrenzt. Daher besteht weiterhin ein bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten mit hF508del-Mutation.

Derzeitige Therapieoptionen

Lange Zeit war das primäre Ziel der Therapie der CF, die mit der Erkrankung assoziierten Symptome im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) 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 CFTR-Modulatoren; Arzneimittel, die sich spezifisch gegen den durch die vorliegende Mutation im CFTR-Gen verursachten Defekt des CFTR-Proteins richten und somit direkt an der Ursache der Erkrankung ansetzen.

Für Patienten mit hF508del-Mutation im CFTR-Gen stehen in der Altersgruppe der 6 bis 11-Jährigen seit 2018 bzw. 2020 die kausalen Therapeutika Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur Verfügung. Ebenso wie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) besitzt auch Tezacaftor/Ivacaftor

(zuzüglich Ivacaftor) den Status eines Arzneimittels für seltene Leiden (orphan drug designation) [65, 66].

Die beiden Kombinationstherapien Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Lumacaftor/Ivacaftor kombinieren einen CFTR-Korrektor mit einem CFTR-Potentiator. CFTR-Korrektoren erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran, indem sie die zelluläre Faltung und Prozessierung fehlerhafter CFTR-Proteine korrigieren und deren Stabilität und den Transport zur Zelloberfläche verbessern [67]. Der CFTR-Potentiator Ivacaftor verbessert die Funktion der CFTR-Proteine in der Zellmembran [68]. Lumacaftor/Ivacaftor war das erste Arzneimittel, das zur Behandlung von hF508del CF-Patienten zugelassen wurde und sich direkt gegen die Ursache der Erkrankung richtet [69, 70].

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit nach Leitlinien verfügbaren medikamentösen Therapien für die CF im Allgemeinen gemäß der Leitlinien der European Cystic Fibrosis Society und der deutschen S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ [64, 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.

Zusätzlich sind in dieser Tabelle die seit 2012, 2015, 2018 bzw. 2020 zugelassenen kausalen Therapien Ivacaftor [72, 73], Lumacaftor/Ivacaftor [70], Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) [74] sowie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) aufgeführt [73, 75].

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 Pseudomonas aeruginosa.
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, indem die Offenwahrscheinlichkeit erhöht und so der Chloridionentransport verbessert wird.

Therapie	Beispiele	Wirkprinzip
Festkombination eines CFTR-Potentiators mit CFTR-Korrektor(en)	Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor	Kombination aus CFTR-Korrektor (Lumacaftor) und -Potentiator (Ivacaftor) erhöht sowohl die Anzahl bzw. verbessert die Funktion der CFTR-Proteine und erhöht somit den Chloridionentransport
	Festkombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)	Kombination aus CFTR-Korrektor (Tezacaftor) und -Potentiator (Ivacaftor) erhöht sowohl die Anzahl bzw. verbessert die Funktion der CFTR-Proteine und erhöht somit den Chloridionentransport
	Festkombination Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)	Kombination aus CFTR-Korrektoren (Tezacaftor/Elexacaftor) und -Potentiator (Ivacaftor) erhöht sowohl die Anzahl bzw. verbessert die Funktion der CFTR-Proteine und erhöht somit den Chloridionentransport. Die beiden CFTR-Korrektoren binden an verschiedenen Stellen des CFTR-Proteins und haben so eine additive Wirkung.
Ohne Indikation bei zystischer Fibrose		
Bronchodilatatoren [71, 76]	Salbutamolsulfat	β2-adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
hypertone Salzlösung, inhaliert [77]	3-7%-iges NaCl	inhaliertes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
nicht-steroidale Antiphlogistika [78]	Ibuprofen	Entzündungshemmer
Makrolidantibiotika [79]	Azithromycin	Antibiotika/Entzündungshemmer
Corticosteroide, inhaliert	Beclomethason, Fluticason	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)
Sekretolytika	Ambroxol, Bromhexin, Acetylcystein	Schleimlösung
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 [80, 81]. 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 nachgewiesen [82, 83]. Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) [84], einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche die Lebensqualität von CF-Patienten reduzierende Faktoren [85]. Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität [86]. Infolgedessen treten Depressionen bei CF-Patienten und deren Pflegepersonen konsistent häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [86, 87]. Auch die Arbeitsfähigkeit von jugendlichen und erwachsenen CF-Patienten ist aufgrund der CF-Symptomatik, auftretender Komplikationen und der Durchführung des täglichen Therapieregimes eingeschränkt. Laut einer Übersichtsarbeit fühlen sich mehr als die Hälfte der CF-Patienten aufgrund der CF in ihrer Arbeit eingeschränkt. Von den CF-Patienten in Beschäftigung berichten 40%, schon einmal eine Arbeitsstelle aufgrund der CF aufgegeben zu haben. Im Ergebnis der Übersichtsarbeit ist die Arbeitsfähigkeit von CF-Patienten mit den Faktoren FEV_1-Wert, Bildungsniveau, Selbsteinschätzung hinsichtlich Lebensqualität und Anzahl an Hospitalisierungen assoziiert [88].

Zwar konnten diese symptomatischen Therapien die Lebenserwartung der CF-Patienten in den letzten Jahrzehnten erheblich steigern, dennoch liegt das mediane Sterbealter bei CF-Patienten beispielsweise in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA), in Kanada und im Vereinigten Königreich (United Kingdom, UK) aktuell bei 30,8 bis 33 Jahren, heute geborene Kinder mit CF haben dort eine mediane Überlebenszeit von 47,3 bis 52,1 Jahren [89-91]. In Deutschland beträgt das mediane Sterbealter der CF-Patienten gemäß den aktuellen Angaben des Mukoviszidose-Registers 35 Jahre und die mediane Lebenserwartung heute geborener CF-Patienten liegt aktuell bei 55 Jahren [2].

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 Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stehen für die Patienten im Anwendungsgebiet B bereits zwei hocheffektive kausale Therapien zur Verfügung [70, 74].

Trotz der substantiellen Vorteile gegenüber einer rein symptomatischen Therapie im Sinne einer BSC, die die bereits verfügbaren CFTR-Modulatoren für CF-Patienten, insbesondere für die hF508del-Patienten gebracht haben, zeigen die Betroffenen weiterhin CF-Symptome und einen progressiven Abfall ihrer Lungenfunktion. Dieser Abfall ist im Vergleich zu nicht mit CFTR-Modulatoren behandelten CF-Patienten bereits merklich verlangsamt [92, 93], dennoch besteht für diese Patienten weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf, um die Progression der Erkrankung zu bremsen. Durch neue Therapieoptionen kann die CFTR-Funktion der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weiter verbessert werden, um dadurch gegebenenfalls bereits verlorene Lungensubstanz bzw. bereits eingetretene irreversible Organschäden noch besser kompensieren und die weitere Destruktion noch deutlicher verlangsamen zu können.

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

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gehört zur pharmazeutischen Klasse der CFTR-Modulatoren. Das Wirkprinzip beruht auf der direkten Veränderung und Modulation des mutationsbedingt geschädigten CFTR-Proteins: Elexacaftor und Tezacaftor sind unterschiedliche CFTR-Korrektoren, die intrazellulär die Faltung und den Transport fehlerhafter CFTR-Proteine verbessern und so die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran erhöhen; Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der die Funktionalität der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine verbessert. Jedoch weist auch Elexacaftor Potentiator-Eigenschaften auf und wirkt somit zusammen mit Ivacaftor synergistisch auf das Proteinprodukt [94]. In Summe bewirkt Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), dass eine größere Menge funktionaler CFTR-Proteine zur Verfügung steht und der Chloridionentransport verbessert wird.

Mit der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) steht für CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation neben Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine dritte kausale Therapie zur Verfügung. Grundsätzlich ist das Wirkprinzip dieser drei Kombinationspräparate identisch, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit gegenüber einer rein symptomatischen Behandlung profitiert.

Für Tezacaftor wurden bereits vorteilhaftere pharmakokinetische Parameter im Vergleich zu Lumacaftor nachgewiesen, die auf eine verbesserte Verfügbarkeit in der Lunge hinweisen. Darüber hinaus führt Tezacaftor, im Gegensatz zu Lumacaftor, nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potenzial zu Arzneimittelwechselwirkungen [95]. Das verbesserte Arzneimittelwechselwirkungsprofil erlaubt eine bessere Auswahl der Komedikation [59, 60, 96]; insbesondere die uneingeschränkte Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva ist potenziell für eine große Patientenpopulation ein wichtiger Fortschritt.

Mit der neuen, hier zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie, steht durch die Hinzunahme eines hocheffektiven zweiten CFTR-Korrektors, Elexacaftor, mit einer anderen Bindestelle als Tezacaftor zu der äußerst wirksamen, sehr gut verträglichen und breit einsetzbaren Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf noch umfassender deckt [97]. Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet B, den Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, also auf beiden Allelen die F508del-Mutation tragen, ist ein besonders ausgeprägter Therapieeffekt zu erwarten, da der CFTR-Korrektor Elexacaftor für diese Patienten die Proteinprodukte beider mutierter Allele korrigieren kann.

Für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurde bereits für CF-Patienten ab dem 12. Lebensjahr mit einer hF508del-Mutation eine sehr deutliche und statistisch signifikant verbesserte Wirksamkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei weitgehend vergleichbarer Verträglichkeit der neuen Tripel-Kombinationstherapie im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gezeigt [98, 99].

Durch die hier vorliegende Indikationserweiterung auf Patienten von 6 bis 11 Jahren wird ein noch früherer Therapiebeginn ermöglicht. Die Zulassungsstudie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in diesem Anwendungsgebiet ist bereits abgeschlossen. Für die Patienten in Anwendungsgebiet B von 6 bis 11 Jahren konnte eine vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit wie bei den älteren Patienten ab 12 Jahren gezeigt werden [100].

Darüber hinaus zeigt eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Indikationsgebiet (im Dossier in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellte Zulassungsstudie VX18-445-106) und den zVT Lumacaftor/Ivacaftor (Studie VX14-809-109) bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX16-661-115) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten (aus dem Datenregister des UK CF Registry [101]) beruht, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Die Überlebensvorteile erweisen sich als umso ausgeprägter, je früher mit der Behandlung begonnen wird [102].

Für Patienten mit einem Beginn ihrer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr ergibt das Modell im Vergleich zu den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen geschätzten Zugewinn über beide zVT von durchschnittlich 14,0 Lebensjahren (lebenslange Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100%) bzw. von durchschnittlich 14,2 Lebensjahren (lebenslanger Behandlung und eine Therapiepersistenz von 99,89%). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von durchschnittlich mindestens 14 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet, deren derzeitige mediane Lebenserwartung bei Behandlung mit den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lediglich 48,2 bzw. 52,2 Jahre beträgt [102].

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 (Berichtsjahr 2020) des Deutschen Mukoviszidose-Registers entnehmen [103]. Das Register wurde bereits als valide Quelle in den Nutzenbewertungen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) [104, 105], Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) [106, 107], Lumacaftor/Ivacaftor [108-110] und Ivacaftor [111-121] vom G-BA anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen. Der aktuelle Berichtsband (Berichtsjahr 2020) [103] wurde daher für das vorliegende Dossier herangezogen.

Im aktuellen Berichtsband (Berichtsjahr 2020) des Deutschen Mukoviszidose-Registers werden unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (6.589 Patienten) 3.040 Patienten aufgeführt, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind [103], das sind 46,1% aller registrierten CF-Patienten mit Verlaufsdaten in Deutschland.

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 [122]. Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder relativ nah beieinander liegen und demgegenüber beispielsweise für Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen, hingegen für Irland mit 1:1.353 (0,74‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird [123, 124]. 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 [123, 124]. 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 deutlich reduzierten Lebenserwartung von Patienten mit CF, speziell bei Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, 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, so dass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen. Im Ergebnis der Analyse der Angaben für die Berichtsjahre 2015 bis

2017 aus dem Berichtsband 2017 (Berichtsjahr 2017, erschienen 2018) [125], dem Berichtsband 2018 (Berichtsjahr 2018, erschienen 2019) [21], dem Berichtsband 2019 (Berichtsjahr 2019, erschienen 2020) [103] und dem aktuellen Berichtsband 2020 (Berichtsjahr 2020, erschienen 2021) [2] des Deutschen Mukoviszidose-Registers, siehe Tabelle 3-4, bleibt jedoch ein leichter Trend für eine geringfügig steigende Prävalenz bestehen. Für 2021 (erstes Jahr der Vorhersage, da diese Daten noch nicht verfügbar sind) und die auf die Einreichung des Nutzendossiers im Jahre 2022 folgenden vier Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden soll (die Änderungen für die nächsten fünf Jahre sollen angegeben werden, d. h. für 2022 bis 2026), wird von einer leicht steigenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret angenommen, dass die Prävalenz in der Zielpopulation um 259 Patienten pro Jahr ansteigt (aufgerundet, ermittelt aus der Steigung der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2015 bis 2020 [siehe Tabelle 3-4]), für das kommende Berichtsjahr (d. h. 2021) bedeutet dies einen leichten Anstieg um ca. 3,9%.

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 [126, 127] sollte nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl führen, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch 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 3.2.4 wird der Anteil der CF-Patienten im Anwendungsgebiet B und damit der Zielpopulation hergeleitet.

Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2015 bis 2019 (berichtete Werte) und von 2020 bis 2026 (Extrapolation)

Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	**2015[a] [125]**	**2016[b] [125]**	**2017[c] [125]**	**2018[d] [21]**	**2019[e] [103]**	**2020[f] [2]**
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.331	5.720	6.106	6.340	6.463	6.648
Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	**2021[g]**	**2022[g]**	**2023[g]**	**2024[g]**	**2025[g]**	**2026[g]**
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	6.907	7.166	7.425	7.684	7.943	8.202

a: Datenstand zum 28.10.2016.
b: Datenstand zum 11.09.2017.
c: Datenstand zum 18.09.2018.
d: Datenstand zum 24.09.2019.
e: Datenstand zum 10.06.2020.
f: Datenstand zum 10.06.2021.
g: Extrapolation aus der Steigung der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2015 bis 2020: Anstieg = 259 Patienten/Jahr (aufgerundet auf ganze Patientenzahl).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: [2, 21, 103, 125]

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 B: Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	397	350
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 in Abschnitt 3.2.3), hat Vertex zur Ermittlung der Patientenzahl eine Registeranfrage beim Deutschen Mukoviszidose-Register gestellt. Es sollten alle lebenden Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer CF-Diagnose identifiziert und direkt gezählt werden, die zum Zeitpunkt der Registeranfrage (12.07.2021, Berichtsjahr 2020) Verlaufsdaten aufwiesen. Das heißt Patienten mit einer CFTR-assoziierten Erkrankung (Definition lt. AWMF-Leitlinie „Diagnose

der Mukoviszidose“ von 2013 [128]) bzw. CFSPID (CF-Screening positive, inconclusive diagnosis) [129] wurden explizit aus der Zählung ausgeschlossen, da sie nicht von der Zulassung der Tripel-Kombinationstherapie 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.

Aus der weiteren Bedingung der Indikation, dass die Patienten des Anwendungsgebiets B homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sein müssen, um für den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Frage zu kommen, ergeben sich die weiteren Kriterien für die Zählung:

a) vorliegende Genotypisierung des Patienten und
b) Patienten mit hF508del-Mutation.

Das Mukoviszidose-Register übermittelte einen Ergebnisbericht an Vertex [130], in dem die vollständig anonymisierten, aggregierten Patientenzahlen entsprechend der Anforderung enthalten sind. Es wurden insgesamt 903 lebende Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2020 identifiziert, von denen 899 (99,6%) genotypisiert sind.

Entsprechend der Auswertung werden insgesamt 778 Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren in Deutschland von der Gesamt-Indikation für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst. Davon sind 397 Patienten homozygot für die F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen. Entsprechend wurden 381 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) [130].

Auf Basis des Deutschen Mukoviszidose-Registers ergibt sich für Anwendungsgebiet B die Gesamtanzahl der Patienten in Deutschland mit 397 Patienten [130]. Aufgrund der beschriebenen Ermittlung dieser konkreten aktuellen Patientenzahl wird keine Spanne zur Abschätzung einer evtl. Unsicherheit angegeben.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuellen verfügbaren Angabe 83.129.285 Einwohner (Stand 30.06.2021 [131]). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl, der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 73.274.000 Versicherte (Stand Juli 2021, [132]).

Es kann die Annahme getroffen werden, dass die Altersverteilung für die Gesamteinwohner in Deutschland nicht relevant von der der gesetzlich krankenversicherten Einwohner abweicht. Diese Annahme ist erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Altersbereichs detaillierte Altersverteilung der Patienten im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht zugänglich ist. Demzufolge kann der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten an der Gesamtbevölkerung (88,14%) direkt auf die Anzahl der Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, 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) 350 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 [133].

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

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl der Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind [130]	**397**
2	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) [132] an der Gesamtbevölkerung [131]: 73.274.000/83.129.285=0,8814	**88,14%**
3	Anzahl GKV-versicherter Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (88,14% GKV-Versicherte von 6 bis 11 Jahren: 397x0,8814)[a]	**350[a,b]**
a: Unter der Annahme, dass der Anteil der Personen von 6 bis 11 Jahren an der Gesamtbevölkerung [131] identisch ist mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten von 6 bis 11 Jahren an allen gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) [132]. b: Aufgerundet auf die nächstgrößere Patientenzahl Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [130-132]		

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 B: Behandlung von Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	350
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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 B, also Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, von einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) profitieren können. Daher wird von 350 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, den zVT Lumacaftor/Ivacaftor und 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 B).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk D, Schubert-Zsilavecz M. Repairing mutated proteins - development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Expert Opin Drug Discov. 2013;8:691-708.
2. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf. [Zugriff am: 30.11.2021]
3. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8:50-9.
4. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989;245(4922):1066-73.
5. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet (London, England). 2009;373(9678):1891–904.

6. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis P. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. Top Med Chem. 2008:91-120.
7. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annual review of medicine. 2007;58:157–70.
8. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, (Hrsg.). Clinical Respiratory Medicine (Third Edition). Philadelphia: Mosby; 2008. S. 593-604.
9. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl^-channels with altered pore properties. Nature. 1993;362:160-4.
10. Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB Statistics. 2021; Verfügbar unter: http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html.
11. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). CFTR2 Variant List History. 2021; Verfügbar unter: https://cftr2.org/mutations_history.
12. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. The international journal of biochemistry & cell biology. 2014;52:47–57.
13. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration; international review of thoracic diseases. 2000;67(2):117–33.
14. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet (London, England). 2016;388(10059):2519–31.
15. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. Lancet Respir Med. 2013;1:158-63.
16. Kim SJ, Skach WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. Front Pharmacol. 2012;3:201.
17. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2013;1(2):148-57.
18. 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.
19. Sly PD, Brennan S, Gangell C, De Klerk N, Murray C, Mott LS, et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. Am J Respir Crit Care Med 2009;180(2):146 - 52.
20. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Skirica S, Hodgkins PS. 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.
21. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf. [Zugriff am: 30.11.2021]
22. VanDevanter DR, Morris NJ, Konstan MW. 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.
23. VanDevanter DR, Pasta DJ, Konstan MW. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2015;14(6):763 - 9.
24. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(6):442-7.

25. 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.
26. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel P-R, Dhainaut J-F, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(2):158-64.
27. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. Respir Care. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
28. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. Lancet. 1993;341(8852):1065-9.
29. Davies JC, Cunningham S, Alton EWFW, Innes JA. Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. Thorax. 2008;63(2):96-7.
30. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. Physiol Rev. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
31. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005;352(19):1992-2001.
32. 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.
33. 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.
34. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. Clin Chest Med. 2007;28:279-88.
35. van der Doef HPJ, Kokke FTM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. Curr Gastroenterol Rep. 2011;13:265-70.
36. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. J Clin Gastroenterol. 1999;29:138-42.
37. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2007;13:529-36.
38. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. Hepatology. 1999;30:1151-8.
39. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. Calcif Tissue Int. 2009;86:1-7.
40. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol. 2001;153:345-52.
41. Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Harper AGS, Kelly C. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. Diabetologia. 2016;59(7):1350 - 5.
42. Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. Q J Med. 2009;102(11):793-8.
43. 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.
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. 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.

46. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. Endocrinology. 2008;149(6):2790-7.
47. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. Clin Nutr. 2000;19(6):387-94.
48. 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.
49. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2001;56(10):746-50.
50. 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.
51. Moran O, Zegarra-Moran O. On the measurement of the functional properties of the CFTR. J Cyst Fibros. 2008;7(6):483-94.
52. 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.
53. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1996;22(6):387-95.
54. 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.
55. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. J Cyst Fibros. 2015;14(5):580-6.
56. McKone EF. Cystic Fibrosis. In: Heggenhougen HK, (Hrsg.). International Encyclopedia of Public Health. Oxford: Academic Press; 2008. S. 65-70.
57. Hauber HP, Reinhardt D, Pforte A. Epidemiologie der CF-Erkrankung. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M, (Hrsg.). Cystische Fibrose2001. S. 255-61.
58. MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. Ann Intern Med. 2014;161(4):233-41.
59. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio. [Zugriff am: 12.01.2022]
60. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco. [Zugriff am: 12.01.2022]
61. Davies JC, Alton EWFW, Bush A. Cystic fibrosis. BMJ. 2007;335(7632):1255-9.
62. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt HG, Smaczny C. S1-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pakreasinsuffizienz. 2011.
63. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK. Second edition. December 2011. 2011.

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 (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropane-1-carboxamide and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1828-public-summary-opinion-orphan-designation-1-22-difluoro-2h-13-benzodioxol-5-yl-n-1-2r-23_en.pdf. [Zugriff
66. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/08/556-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-n-24-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl-14-dihydro_en.pdf. [Zugriff am: 09.12.2021]
67. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Stack JH, Straley KS, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(46):18843–8.
68. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009;106(44):18825–30.
69. Bulloch MN, Hanna C, Giovane R. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F580del CFTR mutation. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017;10(10):1055-72.
70. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® 100 mg/125 mg/200 mg/125 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
71. Müller FM, Bend J, Rietschel E. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa. 2013.
72. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand: November 2020.
73. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
74. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 50 mg/75 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
75. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
76. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). Arzneimitteltherapie. 2013;31(4):80-8.
77. 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.
78. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. Curr Opin Pulm Med. 2008;14(6):567-73.

79. 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.
80. 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.
81. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. J Cyst Fibros. 2008;8(2):91-6.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2010;46(1):36-44.
86. 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.
87. 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.
88. Zupanic MV, Skerjanc A. Cystic Fibrosis and Career Counselling. Cent Eur J Public Health. 2019;27(4):279-84.
89. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2018 Annual Data Report. 2019 [08.12.2021]; Verfügbar unter: https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/RegistryReport2018/2018RegistryAnnualDataReport.pdf.
90. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 Patient Registry Annual Data Report. 2019.
91. Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2018. 2019 [14.04.2020]; Verfügbar unter: https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry/reporting-and-resources.
92. Flume P, Fischer Biner, R. Downey DG, Brown C, Jain M, Fischer R, et al. An Open-Label Extension Study of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients Aged ≥12 Years With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR or Heterozygous for F508del-CFTR and a Residual Function Mutation. Presented at the North American Cystic Fibrosis Conference, Nashville, TN, 31 October-2 November 2019. 2019.
93. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. Lancet Respir Med. 2017;5(2):107-18.

94. Shaughnessy CA, Zeitlin PL, Bratcher PE. Elexacaftor is a CFTR potentiator and acts synergistically with ivacaftor during acute and chronic treatment. Scientific Reports. 2021;11(1):19810.
95. van Goor F, Grootenhuis P, Hadida S, Burton B, Young T, J S, et al. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661 (Poster 217). Presented at the 30th , half Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, Florida, October 27-29. Pediatric Pulmonology, The 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. 2016;51(S45):274.
96. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Symkevi (1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl) -N-{1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropane-1-carboxamide and ivacaftor) - Treatment of cystic fibrosis - EU/3/17/1828 (EMA/OD/156/16). 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/symkevi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 15.04.2021]
97. 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.
98. Heijerman H, McKone E, Downey DG, Mall M, Ramsey B, Rowe S, et al. Phase 3 efficacy and safety of the ELX/TEZ/ IVA triple combination in people with CF homozygous for the F508del mutation. Pediatric Pulmonology. 2019;54:347.
99. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1940-8.
100. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of ELX/TEZ/IVA in Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2021.
101. Cystic Fibrosis Trust. UK CF Registry Annual Data Report 2008. 2009.
102. IQVIA. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Analysis of predicted survival in CF patients with at least one F508del-CFTR mutation treated with Kaftrio® for Germany. 2021.
103. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf. [Zugriff am: 14.12.2021]
104. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7320/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]

106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7151/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
110. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020.

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf. [Zugriff am: 30.11.2021]

112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
113. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
114. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
115. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
116. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
117. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
118. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen

Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12-<24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]

119. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7153/2020-12-17_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-555_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
120. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
121. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7326/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-586_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
122. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Orkambi - International non-proprietary name: Lumacaftor / Ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000. 2015. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf. [Zugriff am: 14.12.2021]
123. 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.
124. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008;7(5):450-3.
125. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf. [Zugriff am: 30.11.2021]
126. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2432/Kinder-RL_2020-12-17_iK-2021-04-01.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
127. Nennstiel U, Genzel-Boroviczény O, Odenwald B, Ensenauer R, Rossi R, Hoffmann GF, et al. S2k-Leitlinie: Neugeborenen-Screening auf angeborene

Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und Mukoviszidose. AWMF online. 2020.
128. Nährlich L, Stuhrmann-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. AWMF online 2013.
129. 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.
130. Statistical Consulting & Data Science GmbH (STAT-UP). Mukoviszidose Registeranfrage Vertex. Mutationen bei Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren. 2021.
131. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Bevölkerungsstand zum 30.06.2021. 2021 [22.12.2021]; Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html.
132. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF21Bund_Juli 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 22.12.2021]
133. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Eigene Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Anwendungsgebiet B. 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)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	Oral: 1x täglich zwei Tabletten Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/ 50 mg morgens und 1x täglich eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends	Kontinuierlich	365
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	Oral: 1x täglich zwei Tabletten Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1x täglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral: 2x täglich zwei Tabletten Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg	Kontinuierlich	365
Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	Oral: 1x täglich eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 50 mg/75 mg morgens und 1x täglich eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends	Kontinuierlich	365
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	Oral: 1x täglich eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg morgens und 1x täglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends	Kontinuierlich	365
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				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

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

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

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht <30 kg beträgt täglich zwei Tabletten à 37,5 mg Ivacaftor/25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor à 75 mg abends (Tagesgesamtdosis: 150 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor). Für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht ≥30 kg beträgt die empfohlene Dosierung 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, 2]. Die Behandlungsstrategie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert primär die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. Dennoch stellt die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) keine Heilung der CF dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime. 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 (zuzüglich Ivacaftor)“ als zu bewertendes Arzneimittel ausgewiesen.

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Lumacaftor/Ivacaftor

Laut Fachinformation von Lumacaftor/Ivacaftor bestehen folgende Anwendungshinweise:

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren beträgt zwei Tabletten à 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor oral alle 12 Stunden (Tagesgesamtdosis: 400 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor) [3].

Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor):

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

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einen Körpergewicht <30 kg beträgt täglich eine Tablette à 50 mg Tezacaftor/75 mg Ivacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor à 75 mg abends (Tagesgesamtdosis: 50 mg Tezacaftor und 150 mg Ivacaftor). Für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht ≥30 kg beträgt die empfohlene Dosierung täglich eine Tablette à 100 mg Tezacaftor/150 mg Ivacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor à 150 mg abends (Tagesgesamtdosis: 100 mg Tezacaftor und 300 mg Ivacaftor). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich [2, 4]. Wie auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel handelt es sich bei der zVT um ein Arzneimittel-Regime, somit wird analog „Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)“ als zVT ausgewiesen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	Oral: 1x täglich zwei Tabletten Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg morgens und 1x täglich eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends	365
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	Oral: 1x täglich zwei Tabletten Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1x täglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Oral: 2x täglich zwei Tabletten Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg	365
Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	Oral: 1x täglich eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 50 mg/75 mg morgens und 1x täglich eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends	365
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	Oral: 1x täglich eine Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg morgens und 1x täglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends	365
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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der zVT erfolgt täglich und kontinuierlich [1-4].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage 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/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	365	Täglich 2 Tabletten Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/ 50 mg morgens und 1 Tablette Ivacaftor 75 mg abends = 0,15 g/ 0,05 g/0,1 g pro Tag	Ivacaftor: 0,15 g x 365 = 54,75 g Tezacaftor: 0,05 g x 365 = 18,25 g Elexacaftor: 0,1 g x 365 = 36,50 g
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	365	Täglich 2 Tabletten Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor 75 mg/50 mg/ 100 mg morgens und 1 Tablette Ivacaftor 150 mg abends = 0,3 g/0,1 g/ 0,2 g pro Tag	Ivacaftor: 0,3 g x 365 = 109,50 g Tezacaftor: 0,1 g x 365 = 36,50 g Elexacaftor: 0,2 g x 365 = 73,00 g
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/ Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	365	Täglich 2x 2 Tabletten Lumacaftor/ Ivacaftor 100 mg/125 mg im Abstand von 12 Stunden = 0,4 g/0,5 g pro Tag	Lumacaftor: 0,4 g x 365 = 146 g Ivacaftor: 0,5 g x 365 = 182,50 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage 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)**
Tezacaftor/ Ivacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	365	Täglich 1 Tablette Tezacaftor/ Ivacaftor 50 mg/75 mg morgens und 1 Tablette Ivacaftor 75 mg abends = 0,05 g/0,15 g pro Tag	Tezacaftor: 0,05 g x 365 = 18,25 g Ivacaftor: 0,15 g x 365 = 54,75 g
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	365	Täglich 1 Tablette Tezacaftor/ Ivacaftor 100 mg/150 mg morgens und 1 Tablette Ivacaftor 150 mg abends = 0,1 g/0,3 g pro Tag	Tezacaftor: 0,1 g x 365 = 36,50 g Ivacaftor: 0,3 g x 365 = 109,50 g
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu den Dosierungen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [1-4].

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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)	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor: 12.738,95 € (56 Filmtabletten à 37,5 mg Ivacaftor/25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor: 12.738,95 € (56 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) Ivacaftor (75 mg): 6.751,63 € (28 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor) Ivacaftor (150 mg): 6.751,63 € (28 Filmtabletten à 150 mg Ivacaftor)	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor: 12.010,25 € (1,77 €[a]; 726,93 €[b]) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor: 12.010,25 € (1,77 €[a]; 726,93 €[b]) Ivacaftor (75 mg): 6.364,87 € (1,77 €[a]; 384,99 €[b]) Ivacaftor (150 mg): 6.364,87 € (1,77 €[a]; 384,99 €[b])
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lumacaftor/Ivacaftor	Lumacaftor/Ivacaftor: 12.076,43 € (112 Filmtabletten à 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor)	Lumacaftor/Ivacaftor: 11.385,57 € (1,77 €[a]; 689,09 € [b])

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**
Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor)	Tezacaftor/Ivacaftor (50 mg/75 mg): 5.292,45 € (28 Filmtabletten à 50 mg Tezacaftor/75 mg Ivacaftor) Tezacaftor/Ivacaftor (100 mg/150 mg): 5.292,45 € (28 Filmtabletten à 100 mg Tezacaftor/150 mg Ivacaftor) Ivacaftor (75 mg): 6.751,63 € (28 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor) Ivacaftor (150 mg): 6.751,63 € (28 Filmtabletten à 150 mg Ivacaftor)	Tezacaftor/Ivacaftor (50 mg/75 mg): 4.989,02 € (1,77 €[a]; 301,66 €[b]) Tezacaftor/Ivacaftor (100 mg/150 mg): 4.989,02 € (1,77 €[a]; 301,66 €[b]) Ivacaftor (75 mg): 6.364,87 € (1,77 €[a]; 384,99 €[b]) Ivacaftor (150 mg): 6.364,87 € (1,77 €[a]; 384,99 €[b])
a: Pflichtrabatt der Apotheke b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.01.2022		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor):

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) beträgt für die Wirkstärken 37,5 mg/25 mg/50 mg und 75 mg/50 mg/100 mg 12.738,95 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 726,93 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kaftrio® in Höhe von 12.010,25 €.

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor (Kalydeco®) beträgt für die Wirkstärken 75 mg und 150 mg 6.751,63 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 384,99 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kalydeco® in Höhe von 6.364,87 €.

Lumacaftor/Ivacaftor

Der Apothekenabgabepreis für Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) beträgt 12.076,43 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellerst (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 689,09 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Orkambi® in Höhe von 11.385,57 €.

Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor):

Der Apothekenabgabepreis für Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) beträgt für die Wirkstärken 50 mg/75 mg und 100 mg/150 mg 5.292,45 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 301,66 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Symkevi® in Höhe von 4.989,02 €.

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor (Kalydeco®) beträgt für die Wirkstärken 75 mg und 150 mg 6.751,63 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 384,99 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kalydeco® in Höhe von 6.364,87 €.

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 3-12 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 3-12: 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)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	--	--	--
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	--	--	--
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	--	--	--
Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	--	--	--
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-	--	--	--

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
	Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor entnommen [1-4]. Für diese Wirkstoffe fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	--	--
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	--	--
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	--	--
Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	--	--
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	--	--
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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**	**Arzneimittel-kosten 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 €**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor 156.562,19 € Ivacaftor 82.970,63 €	--	--	239.532,81 €
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor 156.562,19 € Ivacaftor 82.970,63 €	--	--	239.532,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lumacaftor/ Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/ Ivacaftor 148.419,04 €	--	--	148.419,04 €
Tezacaftor/ Ivacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	Tezacaftor/ Ivacaftor 65.035,44 € Ivacaftor 82.970,63 €	--	--	148.006,07 €
	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Tezacaftor/ Ivacaftor 65.035,44 € Ivacaftor	--	--	148.006,07 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten 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 €	Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro
	(Körpergewicht ≥30 kg)	82.970,63 €			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Eigene Berechnung nach [5]					

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

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeit stehen für die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, neben Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zwei weitere kausal wirksame Arzneimittel-Regime zur Verfügung: Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Es ist daher davon auszugehen, dass neu eingestellte Patienten in der Zielpopulation auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eingestellt oder Patienten von Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umgestellt werden, wobei stabil und ohne Probleme hinsichtlich Verträglichkeit und Arzneimittelwechselwirkungen auf Lumacaftor/Ivacaftor beziehungsweise Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eingestellte Patienten nicht vorrangig umgestellt werden.

Kontraindikationen bestehen bei der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich 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.

Es werden keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer Taxe (Stand: 01.01.2022) entnommen. Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen bzw. Gebrauchsanweisungen entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio. [Zugriff am: 12.01.2022]
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco. [Zugriff am: 12.01.2022]
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® 100 mg/125 mg/200 mg/125 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 50 mg/75 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel. Anwendungsgebiet B. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation (SmPC deutsch [1]) zu Kaftrio.

4.1 Anwendungsgebiete

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kaftrio 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 der SmPC).

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren sollen entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 3-16 behandelt werden.

Tabelle 3-16: Dosierungsempfehlung für Patienten ab 6 Jahren

Alter	Morgendosis	Abenddosis
6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht <30 kg	Zwei Tabletten mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor
6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥30 kg	Zwei Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor
≥12 Jahre	Zwei Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor

Die Morgen- und Abenddosis sollen zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Abstand von ungefähr 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 3-17 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

Tabelle 3-17: 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 Tabletten IVA/TEZ/ELX
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 der SmPC).

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 3-18).

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 3-18) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Tabelle 3-18: 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 der SmPC).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

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 der SmPC).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Transaminasenanstiege und Leberschädigung

Bei einem Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie wurde über Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation während der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) in Kombination mit Ivacaftor berichtet. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA bei Patienten mit bereits vorliegenden Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium (z. B. Leberzirrhose, portale Hypertonie) muss mit Vorsicht erfolgen und nur, wenn erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt. Wenn diese Behandlung bei solchen Patienten angewendet wird, müssen sie nach Beginn der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen Patienten festgestellt, die mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA behandelt wurden. Bei Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA einnehmen, waren diese Anstiege manchmal von Anstiegen des Gesamtbilirubins begleitet. Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins werden vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder 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 Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der SmPC).

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 3-18). Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit IVA/TEZ/ELX behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der SmPC).

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 Abschnitte 4.2 und 5.2 der SmPC).

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 der SmPC.

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 der SmPC).

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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der SmPC).

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 der SmPC).

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 3-17 in Abschnitt 4.2 der SmPC).

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 der SmPC).

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 (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC). 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 3-17 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der SmPC).

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 3-17 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der SmPC).

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 der SmPC).

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 beeinfluss 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von ELX, TEZ oder IVA bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Aus Vorsichtsgründen ist es vorzuziehen, eine Anwendung von IVA/TEZ/ELX während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von ELX, TEZ und IVA auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei klinisch relevanten Expositionen hatte TEZ keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistungsindizes von männlichen und weiblichen Ratten. ELX und IVA hatten eine Wirkung auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC).

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

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es liegen Berichte über

Schwindelgefühl bei Patienten unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA, TEZ/IVA in Kombination mit IVA und unter IVA-Monotherapie vor (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Patienten mit Schwindelgefühl sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Annex IIB des EPAR verweist auf Abschnitt 4.2 der SmPC (Dosierung und Art der Anwendung [1]).

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 (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in der folgenden Tabelle 3-19. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU-Risk-Management-Plan für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) entnommen [2].

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Anfälligkeit für Infektionen mit Influenzaviren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der SmPC bereitgestellt. Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
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 SmPC bereitgestellt. Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Wichtige potentielle Risiken	
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 SmPC bereitgestellt. Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
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 SmPC bereitgestellt. Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Langzeitverträglichkeit	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der SmPC bereitgestellt. Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Mäßige bis schwere Lebererkrankungen	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) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der SmPC bereitgestellt. Bei Kaftrio® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Einnahme durch Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der SmPC bereitgestellt.

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 (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio. [Zugriff am: 12.01.2022]
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. EU Risk Management Plan for KAFTRIO (elexacaftor in combination with tezacaftor and ivacaftor). Version 5.0. 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 3-11 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 3-11 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 3-20: 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, muss das Vorliegen einer der oben aufgeführten Mutationen mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden. (S.2, Abschnitt 4.2 der SmPC)	ja
2.	Kontrolle der Transaminasewerte	Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins werden vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. (S. 6, Abschnitt 4.4 der SmPC)	nein
3.	Augenuntersuchung	Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (S. 7, Abschnitt 4.4 der SmPC)	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
4.	Überprüfung des INR-Wertes	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. (S. 8, Abschnitt 4.5 der SmPC)	nein
5.	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	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	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		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. (S. 9, Abschnitt 4.5 der SmPC)	
Überdosierung			
6.	Überprüfung der Vitalparameter	Bei einer Überdosierung mit IVA/TEZ/ELX steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 13, Abschnitt 4.9 der SmPC)	nein
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Januar 2022 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

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

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

2021/Q4 [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 (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio. [Zugriff am: 12.01.2022]
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM). 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/html/online-ebm.php. [Zugriff am: 12.01.2022]