

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ivacaftor (Kalydeco)*

Vertex Pharmaceuticals Limited

## **Modul 3 B**

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	64
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	65
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	68

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Datenquellen für Abschnitt 3.1 .....	11
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der zystischen Fibrose.....	21
Tabelle 3-3: In vitro-Wirksamkeit von Ivacaftor auf CFTR-Gatingmutationen .....	22
Tabelle 3-4: Derzeit verwendete pharmakologische Therapien der zystischen Fibrose .....	24
Tabelle 3-5: Demografische Daten der Mukoviszidose-Patienten von 2003 bis 2012 .....	26
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 3-7: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	28
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-10: Repräsentative Beispiele für Medikamente, die bei Patienten mit CF zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden .....	39
Tabelle 3-11: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose .....	40
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	41
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente .....	44
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-16: Berechnung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.....	45
Tabelle 3-17: Kosten repräsentativer, bei CF verwendeter Medikamente .....	46
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	50
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	51
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	52
Tabelle 3-22: Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV .....	53
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten GKV repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente .....	54
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	65

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Funktionelle Kategorisierung einiger CFTR-Genmutationen.....	17
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein .....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alaninaminotransferase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AST	Aspartataminotransferase
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinischer Fachgesellschaften
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CF	Zystische Fibrose (engl. <i>Cystic Fibrosis</i> )
CFRD	<i>Cystic Fibrosis-Related Diabetes mellitus</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CYP	Cytochrom P450
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Einsekundenvolumen (engl. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
FEV <sub>1</sub> %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
FIP E	<i>Fédération Internationale Pharmaceutique</i> -Einheiten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. <i>Health-Related Quality of Life</i> )

IE	Internationale Einheit
IU	International Unit
MRHD	<i>Maximum Recommended Human Dose</i>
MW	Mittelwert
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P gp	P-Glycoprotein
PK	Pharmakokinetik
rhDNase	rekombinante humane Desoxyribonuklease I
SD	Standardabweichung (engl. <i>Standard Deviation</i> )
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (eng. <i>Standard Error of Mean</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
WiO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen

### 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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.*

Bei Ivacaftor (Kalydeco) handelt es sich um das erste und einzige zugelassene Präparat zur ursächlichen Behandlung der zystischen Fibrose und der zugrunde liegenden Fehlfunktion des CFTR-Kanals aufgrund einer Gatingmutation im CFTR-Gen. Sämtliche derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind lediglich symptomatische Maßnahmen mit dem Versuch der Kontrolle der mit CF einhergehenden Komplikationen [1-10]. Daher ist es nicht möglich, eine einzelne oder klar definierte kombinierte pharmakologische Therapieoption als zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Neben der Heil- und Hilfsmittelanwendung sowie Physiotherapie zur Sekretlockerung besteht die einzige nichtmedikamentöse Therapie in der Lungentransplantation, die sich jedoch nur für limitierte Patientenpopulationen eignet und ihre eigenen Risiken vor und nach der Transplantation mit sich bringt [11].

Aufgrund des Fehlens einer spezifischen Therapieoption wurde im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers die *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt. Diese besteht in der individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmten Kombination von (z. T. für die CF zugelassenen) Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln zur Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome, wie Infektionen, Entzündungen, Obstruktionen der Atemwege durch zähen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas.

### **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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Zur Indikationserweiterung von Ivacaftor (Indikation B) für die vorliegende Nutzenbewertung fand kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt, da es sich hier um ein Orphan Drug mit einem Umsatz <€ 50 Millionen handelt. Für die Nutzenbewertung zu Indikation A (zystische Fibrose bei G551D-Gatingmutation) hat der G-BA die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert.

*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 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Fokus derzeit verfügbarer pharmakologischer Therapieoptionen bei der Behandlung der

CF bei Patienten mit einer der nicht-G551D-Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen, die von der Zulassung von Ivacaftor erfasst sind (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) hat das Management der Konsequenzen einer verringerten CFTR-Funktion zum Ziel [1-10]. Dazu gehören die Kontrolle von Infektionen und Entzündungsreaktionen der Atemwege, die Mobilisierung angestauter, zähflüssiger Sekrete zur Verringerung von Atemwegsobstruktionen [2, 4-8, 10] sowie die Korrektur von Ernährungsdefiziten, die sich aufgrund einer Insuffizienz des Pankreas manifestieren können [1, 9]. Allein für Patienten mit der G551D-Gatingmutation auf dem CFTR-Gen besteht dagegen eine starke Empfehlung (Empfehlungsstärke A) für die Behandlung mit Ivacaftor aufgrund substanzieller Verbesserungen der Lungenfunktion, der Lebensqualität und der Verringerung pulmonaler Exazerbationen [12].

Die bei Patienten mit CF zur Therapie spezifisch zugelassenen Medikamente beschränken sich dabei auf eine geringe Zahl. Die bakteriziden Antibiotika Tobramycin und Aztreonam werden zur Behandlung der CF inhalierbar lokal angewendet und dienen vornehmlich der Bekämpfung von Besiedelungen der Atemwege mit den Erregern *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia* [5-7].

Die aufgereinigte, rekombinante humane Desoxyribonuklease I (rhDNase), die als Dornase alfa inhaliert wird, führt zu einer selektiven Hydrolyse der im Sputum und Schleim von Patienten mit CF befindlichen DNA, welches wiederum eine Verringerung der Viskosität der betreffenden zähflüssigen Sekrete zu Folge hat [13]. Eine vorliegende Pankreasinsuffizienz kann mittels einer Enzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen behandelt werden [1, 9].

Die genannten Therapieoptionen sind gegen die Symptome gerichtet, die zwar bei Patienten mit CF auftreten, die aber auch von der Erkrankung losgelöst und aufgrund anderer Ursachen auftreten können, dienen also auch der Behandlung anderer Erkrankungen. So treten die mittels Tobramycin und Aztreonam behandelten Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* nicht nur bei Patienten mit CF auf, sondern auch bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz, z. B. bei Patienten mit Neutropenie, HIV-Infektion, *Diabetes mellitus* oder schweren Verbrennungen [14]. Eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas kann sich auch bei akuter Pankreatitis, *Diabetes mellitus* oder aufgrund genetischer Faktoren einstellen, die sich von einer CFTR-Mutation unterscheiden [9]. Diese wird ungeachtet der Ursache mit einer Enzymersatztherapie behandelt.

Als nicht-medikamentöse Therapieverfahren werden Physiotherapie und Sport genannt, welche jedoch neben der pharmakologischen Behandlung zusätzlich zum Einsatz kommen [15].

Entsprechend besteht zurzeit keine einzelne, für die zystische Fibrose spezifische medikamentöse Therapieoption. Die symptomatische Behandlung der mit der Krankheit assoziierten Symptome stellt die bestmögliche Therapie der zystischen Fibrose dar [1-10]. Diese Strategie mit multiplen, an die individuellen Bedürfnisse der einzelnen Patienten angepassten Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln sowie Physiotherapie wird unter dem Sammelbegriff „Best Supportive Care“ (BSC, beste unterstützende Behandlung) zusammengefasst und repräsentiert die einzige verfügbare Vergleichstherapie für Ivacaftor als

zur BSC zusätzliche Therapie.

Die BSC eignet sich aus folgenden Gründen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Ivacaftor:

1. Bei den dargestellten BSC-Optionen handelt es sich um die Standardbehandlung der zystischen Fibrose. Alle im vorliegenden Abschnitt dargestellten Wirkstoffe verfügen in spezifischen Zusammensetzungen und Darreichungsformen über eine Zulassung zur Behandlung der Symptome der zystischen Fibrose.
2. Bisher bestehen keine Nutzenbewertungen der im Rahmen der BSC verwendeten Arzneimittel durch den G-BA. Mit der Indikation A von Ivacaftor liegt jedoch eine Nutzenbewertung vor, in der die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert wurde.
3. Es bestehen zurzeit keinerlei Alternativen zu BSC.

Zudem hat der G-BA im Beratungsgespräch zu Lumacaftor, einem Präparat zum Einsatz bei Patienten mit CF und zwei Kopien der F508del-Mutation im CFTR-Gen, die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [16]. Des Weiteren wurde die BSC im Nutzendossier zu Ivacaftor (Indikation A) bereits als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt [17].

Daher wird auch im vorliegenden Nutzendossier die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

### 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.*

Um die derzeitig verfügbaren Behandlungsoptionen zu identifizieren wurde eine Leitlinienrecherche in Medline durchgeführt ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] AND ("practice guideline"[publication type] OR "guideline"[publication type]) NOT "all infant"[filter]). „Infants“ wurden ausgeschlossen, weil sich dieser Begriff hauptsächlich auf Kleinkinder und Säuglinge bezieht und das Mindestalter der indikationskonformen Patienten 6 Jahre beträgt.

Außerdem wurden die folgenden Webseiten auf relevante Leitlinien untersucht:

Tabelle 3-1: Datenquellen für Abschnitt 3.1

Seite	Web-Adresse
Guidelines International Network	<a href="http://www.g-i-n.net">www.g-i-n.net</a>
National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov">www.guideline.gov</a>
National Institute for Health and Clinical Excellence	<a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>
Scottish Intercollegiate Guideline Network	<a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines">www.sign.ac.uk/guidelines</a>

Association for Healthcare Research and Quality	<a href="http://www.ahrq.gov">www.ahrq.gov</a>
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin	<a href="http://www.leitlinien.de">www.leitlinien.de</a>
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	<a href="http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-Fehler!">http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-Fehler!</a> <b>Hyperlink-Referenz ungültig.</b> <a href="http://www.leitlinien.html">leitlinien.html</a>
Cystic Fibrosis Trust	<a href="http://www.cftrust.org.uk/">http://www.cftrust.org.uk/</a>
Cystic Fibrosis Foundation	<a href="http://www.cff.org/">http://www.cff.org/</a>

Die Medline-Recherche am 24.06.2014 erbrachte 32 Treffer. Ausgeschlossen wurden Leitlinien, die nicht die Therapie der zystischen Fibrose betrafen (z.B. Screening), die auf spezielle Fälle oder Therapien bezogen waren (Pneumothorax, Exazerbationen, Schwangerschaft, Lungentransplantation, Physiotherapie, Ventilation), nicht auf Deutsch oder Englisch publizierte Leitlinien sowie solche, die aufgrund ihres Alters als unzureichend aktuell betrachtet wurden (d. h. Quellen älter als 10 Jahre).

Nach der anhand dieser Kriterien durchgeführten Medline-Recherche wurden 3 Leitlinien als relevant eingestuft:

- Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sadosky K, Marshall B; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 1;187(7):680-9. Review. [12]
- Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, White TB, Marshall BC; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. *Respir Care.* 2009 Apr;54(4):522-37. [6]
- Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, WilleyCourand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sadosky K, Marshall B; Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Nov 15;176(10):957-69. Epub 2007 Aug 29. [5]

Die Suche auf den in Tabelle 3-1 aufgeführten Webseiten ergab darüber hinaus (unter Anwendung der gleichen Kriterien) folgendes Ergebnis:

- S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013 F.M. Müller, J. Bend, E. Rietsche. [18]
- Cystic Fibrosis Trust. Standards for the clinical care of children and adults with cystic

fibrosis in the UK, December 2011. [3]

- Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. H. Heijermann, E. Westerman, S. Conway, D. Touw, G. Döring for the consensus working group. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009; 8 : 295-315. [7]
- Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H for the Consensus Committee. *Journal of Cystic Fibrosis* 2005; 4: 7-26. [8]
- Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. Döring G, Høiby N for the Consensus Study Group *Journal of Cystic Fibrosis* 2004; 3: 67-91. [4]

Eine zusätzlich durchgeführte Online-Recherche nach weiteren Leitlinien und Standards zur Behandlung der zystischen Fibrose führte zu folgenden weiteren Ergebnissen:

- Clinical Guidelines: Care of children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014. *Cystic Fibrosis Standards of Care, Australia*. Scott C. Bell and Philip J. Robinson. [10]
- Steering Committee Co-Chairs, Dominic A. Fitzgerald, Editor. *Cystic Fibrosis Australia*, 2008. [2]
- Für die Referenzen zur Behandlung der mit CF assoziierten Insuffizienz des Pankreas wurde die AWMF-Leitlinie 068/020 „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“ herangezogen [1].

Zudem wurden Quellen mit dem Fokus auf die Behandlung der zystischen Fibrose mit den Medikamenten der BSC eingeschlossen, welche in den entsprechenden Leitlinien identifizierten wurden.

Aus allen identifizierten Quellen geht hervor, dass es außer Ivacaftor bei Patienten mit G551D Mutation keine ursächliche Therapie der zystischen Fibrose gibt und die derzeitige Behandlung supportiv und symptombezogen ist.

Das Intervall für die Recherchen wurde auf 10 Jahre beschränkt.

### 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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz 2011 [07.08.2014]. Available from:

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/068-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-)

0201\_S1\_Mukoviszidose\_Ern%C3%A4hrung\_exokrine\_Pankreasinsuffizienz\_2011-05.pdf.

2. Bell SC, Robinson PJ. Cystic Fibrosis - Standards of Care, Australia. Sydney2008 [07.08.2014]. Available from:

[http://www.thoracic.org.au/imagesDB/wysiwyg/CF\\_standardsofcare\\_Australia\\_2008.pdf](http://www.thoracic.org.au/imagesDB/wysiwyg/CF_standardsofcare_Australia_2008.pdf).

3. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK 2011 [07.08.2014]. Available from:

[https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82070/CD\\_Standards\\_of\\_Care\\_Dec\\_11.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82070/CD_Standards_of_Care_Dec_11.pdf).

4. Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2004;3(2):67-91.

5. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Jr., Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007;176(10):957-69.

6. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. Respiratory care. 2009;54(4):522-37.

7. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2009;8(5):295-315.

8. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2005;4(1):7-26.

9. Mössner J, Keim V. Treatment with pancreatic enzymes. Dtsch Ärztebl Int. 2011;108(34-35):578-682.

10. Royal Brompton & Harefield NHS Trust. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 5th ed2014.

11. Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis lung transplantation. Current opinion in pulmonary medicine. 2011;17(6):467-72.

12. Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;187(7):680-9.

13. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. BMJ. 2007;335(7632):1255-9.

14. Todar K. Online Textbook of Bacteriology 2014. Available from: <http://www.textbookofbacteriology.net/>.

15. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). Arzneimitteltherapie. 2013;31:80-8.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Lumacaftor (2012-B-050). 2012.

17. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ivacaftor (Kalydeco™), Modul 4A: Zystische Fibrose. 2012.

18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* 2013 [07.08.2014]. Available from:

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/026-0221\\_S3\\_Lungenerkrankung\\_bei\\_Mukoviszidose\\_Modul\\_1\\_2013-06\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-0221_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06_01.pdf).

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Bei der zystischen Fibrose (CF, engl. *cystic fibrosis*) handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung mit chronischen und schwer belastenden klinischen Symptomen für die Patienten [1]. Die Erkrankung ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung stand keine kurative Therapie zur Verfügung.

#### Pathophysiologie der zystischen Fibrose

CF entsteht, wenn Mutationen auf beiden Allelen des *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Gens vorliegen, die einen Funktionsdefekt im CFTR-Protein an der Zelloberfläche zur Folge haben [2]. Das CFTR-Protein ist ein epithelialer Chloridkanal, der eine wichtige Rolle bei der Resorption und Sekretion von Wasser und Salz einnimmt [3]. Es wird in der apikalen Membran epithelialer Zellen in vielen Organen exprimiert, darunter Lunge, Pankreas, Verdauungsorgane, Gallengänge, Schweißdrüsen und Samenleiter. Mutationen im CFTR-Gen können entweder zu einer verminderten Anzahl der die Zelloberfläche erreichenden CFTR-Proteinkanäle oder zu einer verminderten Fähigkeit des Chloridtransports an der Zelloberfläche führen [4]. Die eingeschränkte Regulation des Chloridtransports in diesen Organen führt zu der multi-systemischen Manifestation der mit CF assoziierten Pathologie [1].

Das Flimmerepithel der Atemwege ist von einer normalerweise dünnflüssigen Schleimschicht (periziliäre Flüssigkeitsschicht) umgeben [5]. Auf dieser Schicht befindet sich im Fall einer CF-Erkrankung zäher Schleim, in dem Fremdpartikel und Mikroorganismen haften bleiben. Beim Gesunden bewirkt die koordinierte Bewegung der Zilien in der periziliären Flüssigkeit einen Abtransport des Schleims zusammen mit den darin befindlichen Fremdkörpern.

In den Atemwegen der an CF leidenden Patienten hat die verminderte Fähigkeit des Chloridtransports eine Abnahme der Höhe der periziliären Flüssigkeitsschicht aufgrund der veränderten osmotischen Kräfte zur Folge [6]. Die dünnere, aber zähere periziliäre Flüssigkeitsschicht bewirkt eine verminderte Fähigkeit der darin befindlichen Zilien, den Schleim sowie darin eingefangene Pathogene und Partikel effizient aus der Lunge abzutransportieren. Dies wiederum führt zu einer Obstruktion der Atemwege, zur Ausbildung chronischer Infekte der Lungengänge und zur Manifestation von Entzündungsreaktionen. Die

Vernarbung der Gewebe des Respirationstraktes und der Lunge hat letzten Endes einen progressiven und permanenten Verlust der Lungenfunktion zur Folge.

Es besteht zwar eine große Variabilität der klinischen Manifestation der CF zwischen betroffenen Individuen, aber einige Studien haben gezeigt, dass auch ein Zusammenhang zwischen der Art der vorliegenden CFTR-Mutationen, dem Ausmaß der verbleibenden CFTR-Proteinfunktion und dem Schweregrad der mit CF assoziierten Beeinträchtigung von Lungen sowie Pankreas und der daraus resultierenden Mortalität besteht [7, 8].

Mutationen im CFTR-Gen, die zu einer Veränderung der Struktur der CFTR-Kanalpore führen, können die Rate des Ionenflusses durch den Kanal limitieren oder gänzlich unterbinden [9]. Zu diesen sogenannten Gatingmutationen gehören: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P und G1349D. Abbildung 1 zeigt schematisch die funktionelle Kategorisierung einiger CFTR-Genmutationen, die eine CFTR-Proteindysfunktion zur Folge haben.

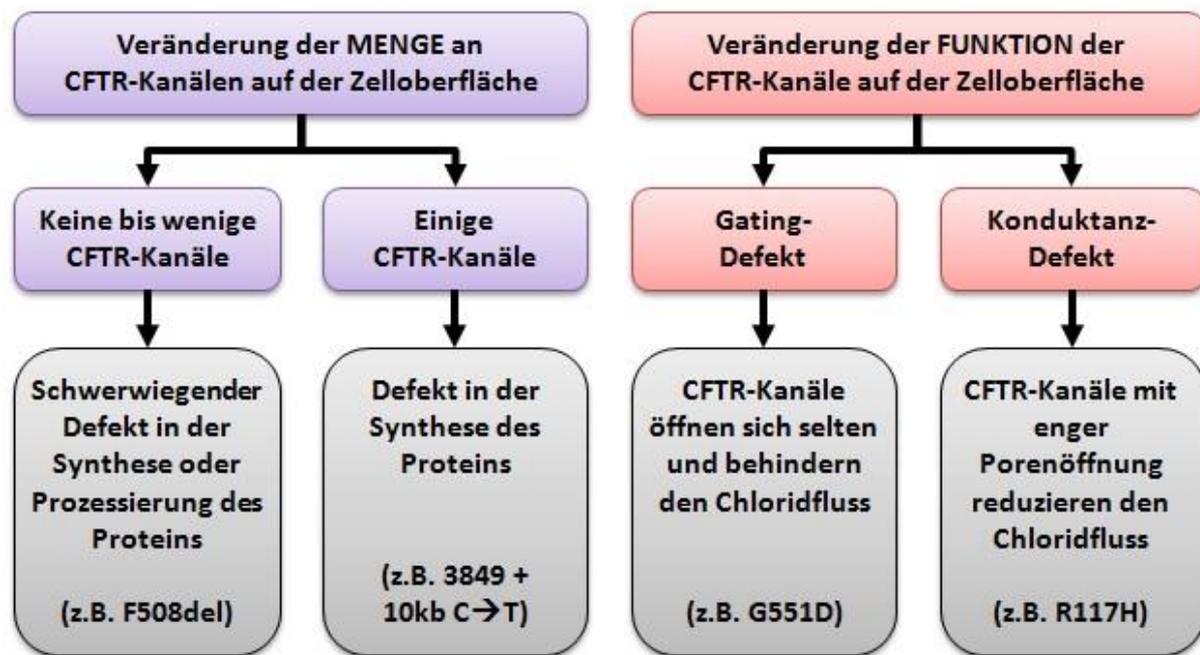


Abbildung 1: Funktionelle Kategorisierung einiger CFTR-Genmutationen (nach [9])

Größtenteils sind die für gewöhnlich auftretenden CFTR-Mutationen mit einer starken Einschränkung der CFTR-Proteinkanalfunktion verbunden und resultieren daher in einem schweren Krankheitsverlauf [9]. Die schwere CF („klassische CF“) ist typischerweise durch einen frühen Beginn der klinischen Manifestationen gekennzeichnet sowie durch eine häufige Pankreasinsuffizienz, eine Kolonisierung der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, eine raschere Abnahme der Lungenfunktion und eine kürzere Lebenserwartung der Betroffenen [10]. Die meisten Patienten mit einer schweren CF tragen Mutationen auf beiden Allelen des CFTR-Gens, die zu einer lediglich minimalen CFTR-Proteinfunktion führen. Die

Konzentration von Chlorid im Schweiß dieser Individuen beträgt im Allgemeinen 90 mmol/l oder mehr [11].

In individuellen Fällen und bei kleinen Patientenkohorten treten einigen Berichten zufolge variable Phänotypen aufgrund bestimmter Mutationen des CFTR-Gens auf [12-14]. In den drei größten Studien zur Assoziation zwischen Genotyp und Phänotyp wurden jedoch anhand von Patienten aus verschiedenen geografischen Regionen die oben genannten Genmutationen als Auslöser der CF mit schwerer Verlaufsform identifiziert [2, 15-17]. Die Raten der Krankheitsprogression und der Mortalität waren dabei mit denjenigen anderer Genotypen mit schwerem Krankheitsverlauf vergleichbar [1, 2, 12].

Im Gegensatz zu Deletionsmutationen haben alle Gatingmutationen im CFTR-Gen keinen Einfluss auf die Menge der membranständigen CFTR-Kanäle [9], daher sind sie alle einer Behandlung mit Ivacaftor prinzipiell zugänglich. Bei Gatingmutationen handelt es sich um eine Aminosäuresubstitution vornehmlich innerhalb der ersten beiden Nukleotidbindedomänen des CFTR-Proteins [18] (siehe Abbildung 2).

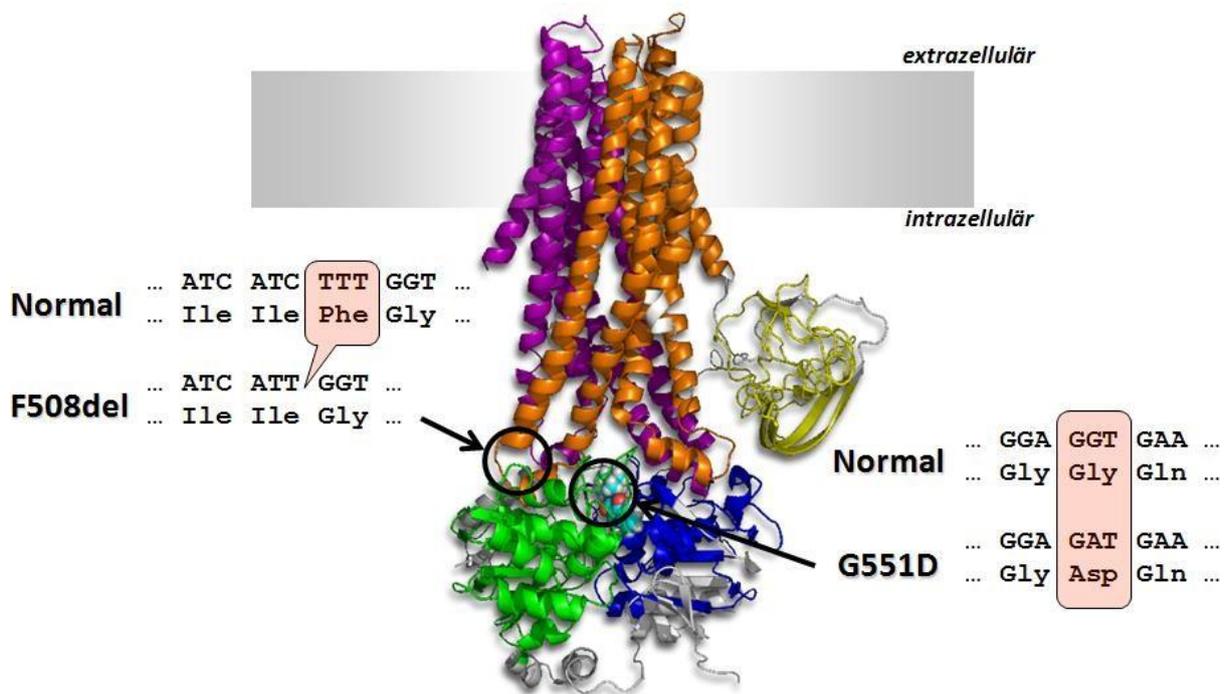


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein (nach [18])

Diese Nukleotidbindedomänen binden und hydrolysieren Adenosintriphosphat (ATP), um die Öffnung (das Gating) der CFTR-Kanalpore anzutreiben, wodurch der Transport von Chlorid und anderen Ionen möglich wird [1]. Die Aminosäuresubstitutionen an dieser Stelle des Proteins nehmen Einfluss auf die Bindungsstärke zwischen ATP und der Nukleotidbindedomäne und verringern die Gatingaktivität des Kanals signifikant, was wiederum den CFTR-vermittelten Chloridtransport hemmt [19]. Unter den Mutationen, die

einen Gatingdefekt des CFTR-Proteins zur Folge haben, ist G551D diejenige mit der höchsten Prävalenz. Die übrigen bisher bekannten Gatingmutationen (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P und G1349D) kommen in der Bevölkerung nur äußerst selten vor [7].

### Klinisches Bild der zystischen Fibrose

Die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF ist die assoziierte Erkrankung der Lungen. In diesem Organsystem führt die Dysfunktion des CFTR-Proteins zu einer Obstruktion der Atemwege durch verdickten Schleim, einer chronischen Besiedelung mit Bakterien und den damit einhergehenden, schädigenden Entzündungsreaktionen [1]. Man geht davon aus, dass alle diese Prozesse eine wesentliche Rolle bei der Entstehung irreversibler struktureller Veränderungen spielen. Patienten mit CF sind normalerweise einem progressiven Verlust der Lungenfunktion ausgesetzt, der letzten Endes zum Lungenversagen und dem Tod führt [20]. Im Krankheitsverlauf treten gewöhnlich Episoden mit Verschlechterung der klinischen Symptome auf, die als pulmonale Exazerbationen bezeichnet werden. Es besteht zwar kein allgemeiner Konsens bezüglich der genauen Definition pulmonaler Exazerbationen, aber eine gebräuchliche Definition in klinischen Studien besagt, dass die Notwendigkeit eines Wechsels der antibiotischen Therapie aufgrund des Vorliegens von mindestens vier sinopulmonalen Zeichen oder Symptomen aus einer Liste von 12 möglichen besteht [4].

Zu diesen Zeichen oder Symptomen zählt unter anderem die Verschlechterung von Lungenfunktionswerten [1]. Für eine Erhebung derselben stehen verschiedene Parameter zur Verfügung, darunter das Einsekundenvolumen (engl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV<sub>1</sub>). In der Pneumologie ist dieser Parameter als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster Evidenz** (Evidenzgrad A) etabliert und wurde in die Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen [21]. Um eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wird das FEV<sub>1</sub> im Allgemeinen mithilfe der für Alter, Körpergröße und Geschlecht erwarteten Standardwerte ins Verhältnis gesetzt und als prozentualer Anteil desselben formuliert (FEV<sub>1</sub>%) [22, 23].

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde das FEV<sub>1</sub>% als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert [24] und nachfolgend anhand verschiedenster Modelle bestätigt [25-29]. Auch die aktuellen Richtlinien der *European Medicines Agency* (EMA) empfehlen zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF, das FEV<sub>1</sub>% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses – auch und gerade gemäß der EMA - den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt [30].

Die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen nimmt mit der Progression der Lungenerkrankung zu [28, 31-33]. Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion [34] und einer frühen Mortalität assoziiert [31, 35]. Zudem lassen sich die

durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig rückgängig machen [36]. Anhand des FEV<sub>1</sub>% lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patienten solche Exazerbationen das 5-Jahres-Überleben verkürzen [28]. Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das 1-Jahres-Überleben erheblich verkürzen [31].

Die CF geht oft mit einem schlechten körperlichen Wachstum und einer mangelhaften Ernährungssituation einher: Möglicherweise führt die Lungenerkrankung zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, in der Regel zusammen mit einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas und einer daraus resultierenden Malabsorptionsstörung [37]. 18% der Kinder mit CF sind leichter als die von den US *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) festgelegte fünfte Perzentile des Körpergewichts, und 16% der Kinder sind kleiner als die vom CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße [38]. Eine Gedeihstörung mit erniedrigtem BMI als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar [39].

Auch viele der extrapulmonalen Manifestationen der Erkrankung resultieren aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chloridionen durch das CFTR-Protein. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas sowie unphysiologische Hydratisierungsvorgänge im Gastrointestinaltrakt [40, 41]. Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie Lebererkrankungen, CF-assoziiertes Diabetes (CFRD) und kongenitales Fehlen der Samenstränge bei Männern sind jedoch bisher noch nicht ausreichend erforscht. Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der zystischen Fibrose

<b>Klinisches Bild</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>Beginn</b>
Darmverschluss und Mekonium-Ileus	Mekonium-Ileus: 11-20% [42, 43] Distales Darmverschluss-Syndrom: 15% [42]	Säuglingsalter, Kindheit
Männliche Infertilität	Bei fast allen Männern fehlen die Samenstränge bereits zum Zeitpunkt der Geburt [44]	Säuglingsalter
Pankreasinsuffizienz	85% [45]	Säuglingsalter, Kindheit
Lebererkrankung	27-35% [46, 47]	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5%, Osteopenie: 38% [48]	Jugend/Erwachsenenalter
CFRD	bis zu 50% im Alter von 30 Jahren [28]	Jugend

CFRD: mit zystischer Fibrose assoziierter Diabetes mellitus

### Charakterisierung der Zielpopulation

Ivacaftor ist der erste CFTR-Modulator, der eine gezielte Verbesserung der CFTR-Funktion mit einem klinischen Nutzen für an CF leidende Patienten mit einer Gatingmutation im CFTR-Gen erreicht. Zu den bekannten Gatingmutationen zählen die Mutationen mit den Bezeichnungen G178R, S549N, S549R, G551S, G551D, G970R, G1244E, S1251N, S1255P und G1349D. Dabei handelt es sich um Punktmutationen, die sich auf die Gatingfähigkeit des CFTR-Proteins auswirken [19, 49-53]. Bei Patienten mit diesen Mutationen erhöht Ivacaftor die Wahrscheinlichkeit, dass sich der CFTR-Kanal im offenen Zustand befindet. Dadurch kann der Transport von Chloridionen *in vitro* signifikant bis auf das 1.000-fache des Ausgangswertes gesteigert werden (siehe Tabelle 3-3). Eine konsistente, klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der CF-Symptomatik wurde in Phase III-Studien bei Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren mit der Mutation G551D und bei Patienten mit 8 weiteren Gatingmutationen nachgewiesen [54, 55].

Tabelle 3-3: In vitro-Wirksamkeit von Ivacaftor auf CFTR-Gatingmutationen [56]

Mutation	Chloridtransport über den CFTR-Kanal				Vielfaches der Baseline-Aktivität
	Baseline (% normal)		Mit Ivacaftor (% normal)		
	MW	SEM	MW	SEM	
G551D	1,0	0,5	55,3	6,3	55,3
G178R	2,9	0,5	87,2	8,2	30,1
S549N	1,6	0,4	95,7	6,5	59,8
S549R	0,02	0,0	21,0	6,1	1.050,0
G551S	9,7	0,7	157,6	8,2	16,2
G970R	1,6	0,6	48,8	9,8	30,5
G1244E	0,3	0,1	38,9	2,2	129,7
S1251N	3,9	0,7	98,2	8,6	25,2
S1255P	0,8	0,3	58,5	12,9	73,1
G1349D	1,7	0,5	79,3	4,1	46,7

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; MW: Mittelwert; SEM: Standardfehler des Mittelwerts

Die zystische Fibrose betrifft etwa 70.000 Menschen weltweit und stellt die häufigste lebensverkürzende Erkrankung mit autosomal-rezessivem Vererbungsmuster bei Menschen europäischer Herkunft dar [57].

Unter den Betroffenen ist die am häufigsten auftretende Mutation im CFTR-Gen, die zu einem Gatingdefekt im CFTR-Protein führt, die *Missense*-Punktmutation G551D: Innerhalb der Gesamtpopulation der Patienten mit CF besteht diese Mutation mit einer Prävalenz von etwa 3% auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens [7, 58, 59]. Die Mutationsfrequenz weiterer Gatingmutationen ist jedoch äußerst gering und beträgt beispielsweise für die Mutation S549N in Deutschland weniger als 0,1%, welches sich zwischen 2010 und 2012 in einer kumulierten Prävalenz von 5 Allelen bei insgesamt 7.011 Patienten in Deutschland niederschlägt [59]. Darüber hinaus sind in Deutschland keine weiteren Fälle mit einer nicht-G551D-Gatingmutation, die von der Zulassung von Ivacaftor erfasst ist, im Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 aufgeführt [59]. Sowohl weltweit als auch in der EU tragen nur sehr wenige Patienten mit zystischer Fibrose eine der zugelassenen Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.*

Patienten mit CF leiden an einer schweren, progressiven Organdysfunktion, die sich hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert, lebensbedrohliche Manifestationen zur Folge hat, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert [60].

Der Fokus derzeit verfügbarer pharmakologischer Behandlungsstrategien bei CF mit einer nicht-G551D-Gatingmutation liegt in der Linderung der mit der Krankheit assoziierten Symptome. Dazu gehören die Kontrolle der Atemwegsinfekte und der Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des sezernierten, zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten, die sich aus der Pankreasinsuffizienz ergeben [61, 62]. Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe [4, 63, 64]. Es besteht zwar eine zunehmende Zahl an Therapieoptionen für die mit CF assoziierte Lungenerkrankung, welche die Überlebensdauer der Patienten erhöhen – diese gehen aber gleichzeitig mit einer hohen körperlichen und psychischen Belastung einher [65, 66]. Eine vergleichsweise geringe Zahl an empfohlenen pharmakologischen Behandlungsoptionen verfügt über eine spezifische Zulassung bei CF, und keine davon wirkt auf den molekularen Defekt des CFTR-Proteins, der der Pathophysiologie der CF zugrunde liegt.

Tabelle 3-4: Derzeit verwendete pharmakologische Therapien der zystischen Fibrose

Therapie	Beispiele	Wirkweise
<b>Mit Indikation bei zystischer Fibrose</b>		
Antibiotika, dauerhaft inhaliert [67]	Tobramcyin, Aztreonam, Colistin	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNase, inhaliert [68]	Dornase alfa	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität
Pankreasenzyme [69]	Pankreatin, Pankreaslipase	Enzymtherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen
<b>Ohne Indikation bei zystischer Fibrose</b>		
Bronchodilatoren [70]	z.B. Salbutamolsulfat	$\beta_2$ -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen
Hypertone Salzlösung, inhaliert [71]	7%-iges NaCl	Inhalierendes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums
Nicht-steroidale Antiphlogistika [72]	Ibuprofen	Aufgrund ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften
Makrolidantibiotika [73]	Azithromycin, Clarithromycin	Makrolidantibiotika aufgrund ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften
Inhalierete Corticosteroide [74]	z. B. Beclomethason, Fluticason	Aufgrund ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften
Sekretolytika	Ambroxol Bromhexin Acetylcystein	Schleimlösung

Aufgrund der unbefriedigenden zur Verfügung stehenden Therapieansätze beläuft sich die Vorhersage des Überlebensalters bei mit CF geborenen Individuen heutzutage im Median nur auf 34-47 Jahre [20, 75-77]. Aktuellen Angaben nach beträgt das mittlere Todesalter in Deutschland  $31,9 \pm 13,2$  Jahre [59].

Zusätzlich zu pulmonalen Exazerbationen zeigen sich negative Auswirkungen sowohl im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der Patienten, nachgewiesen anhand der standardisierten und validierten Short-Form (SF)-Gesundheitsfragebögen SF-36 und SF-50 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (engl. *health related quality of life*, HRQoL) [78, 79]. Eine aktuelle Studie identifizierte mithilfe des *Cystic Fibrosis*

*Questionnaire-Revised* (CFQ-R), einem weit verbreiteten Werkzeug in interventionellen klinischen Studien zur CF, zahlreiche die Lebensqualität von Patienten mit CF reduzierende Faktoren [80, 81]. Zu diesen gehörten respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität [82].

Auch wird das Auftreten von Depressionen bei Patienten mit CF und deren Pflegepersonen konsistent häufiger verzeichnet als in der Allgemeinbevölkerung [82, 83].

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der an CF leidenden Patienten, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für wirksamere Therapieoptionen gegen diese Krankheit. Versuche, den zugrunde liegenden Defekt mittels Gentherapie zu korrigieren, sind fehlgeschlagen [84]. Neuartige Therapieansätze, die gegen den ursächlichen Defekt beim Ionentransport gerichtet sind und die Funktion des CFTR-Proteins korrigieren, stellen eine Möglichkeit dar, die mit der Krankheit einhergehende Morbidität zu verringern und die Lebensspanne der an CF leidenden Individuen zu verlängern. Zudem besteht die Möglichkeit, in einem frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen und dabei die Entstehung von Endorganschäden zu limitieren, welches wiederum die Morbidität verringern und das Leben verlängern kann.

### **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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.*

Eine detaillierte Übersicht zur Prävalenz und Inzidenz der zystischen Fibrose in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen [59]. Der Bericht derselben Reihe aus dem Jahr 2011 wurde vom G-BA für die Nutzenbewertung von Kalydeco bei G551D Mutationen als valide Quelle für epidemiologische Daten zur zystischen Fibrose anerkannt [85-87]. Im Berichtsband zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 werden unter den dokumentierten genetischen Testergebnissen (14.022 Allele von 7.011 Patienten) lediglich 5 mit einer der im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers untersuchten nicht-G551D-Gatingmutationen S1251N, G178R, S549N, G1244E, S549R, G551S, S1255P oder G1349D aufgeführt [59]. Einer der Patienten ist homozygot, sodass es sich insgesamt um 4 dokumentierte Fälle von Patienten mit einer non-G551D-Gatingmutation, die von der Zulassung von Ivacaftor erfasst ist, handelt.

*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 Angabe von Quellen.*

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher geringen, 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 niedrige Geburtenrate wiederum entgegen, sodass nach Zusammenschau der Angaben im Berichtsband 2012 der Qualitätssicherung Mukoviszidose (siehe Tabelle 3-5), sich die Prävalenz in den nächsten Jahren insgesamt weitgehend stabil erweisen dürfte [59]. Es bestehen keine Gründe für eine Abweichung dieser Projektion für eine der nicht-G551D-Gatingmutationen, die von der Zulassung von Ivacaftor erfasst sind.

Tabelle 3-5: Demografische Daten der Mukoviszidose-Patienten von 2003 bis 2012 [59]

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Stand 31. Dezember 2012 (Patientenzahl)</b>										
Männlich	2.578	2.693	2.873	2.940	3.041	3.125	2.929	2.765	2.775	2.686
Weiblich	2.384	2.481	2.639	2.708	2.821	2.920	2.760	2.572	2.606	2.556
Gesamt	4.962	5.174	5.512	5.648	5.862	6.045	5.689	5.337	5.381	5.242
<b>Alter Mittelwert (Jahre)</b>										
Männlich	17,4	17,7	18,4	18,5	18,9	19,7	19,9	19,9	20,7	20,8
Weiblich	16,8	17,3	17,8	18,2	18,5	18,9	19,1	19,2	19,9	20,0
Gesamt	17,1	17,5	18,1	18,4	18,7	19,3	19,5	19,6	20,3	20,4
<b>Alter Median (Jahre)</b>										
Männlich	16,0	16,1	17,1	17,5	18,0	18,5	18,7	18,3	19,4	19,3
Weiblich	15,5	16,0	16,3	16,8	17,0	17,4	17,8	17,3	18,1	18,3
Gesamt	15,8	16,0	16,9	17,1	17,4	18,0	18,0	17,9	18,9	19,0
<b>Anteil Erwachsene (%)</b>										
	41,8	42,8	45,5	46,9	48,3	50,0	50,4	49,4	52,2	52,4

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kalydeco (Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten $\geq 6$ Jahre mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R)	ca. 4	3-4

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Ausgehend von 4 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.3) unter Berücksichtigung von nicht getesteten, nicht GKV-Versicherten, bereits Verstorbenen und Patienten unter 6 Jahren ergibt sich rechnerisch eine Prävalenz von 3,50 GKV-Patienten ab 6 Jahren in Deutschland.

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

Rechenschritt	Ergebnis
Anteil von nicht-G551D-Gatingmutationen, die von der Zulassung von Ivacaftor erfasst sind, bei getesteten Patienten (=4 / 7.011)	0,000571
Prävalenz im Gesamtkollektiv [59] (=9.058 x 0,000571)	5,17
Prävalenz bei nicht-Verstorbenen [59] (=9.058-1.016) x 0,000571)	4,60
Davon 86,46% GKV-Versicherte [88] (=4,60 x 0,8646)	3,98
Davon 87,9% $\geq 6$ Jahre [59] (=3,98 x 0,879)	<b>3,50</b>

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kalydeco	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von $\geq 6$ Jahren mit einer der folgenden Gatingmutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Beträchtlich	3-4

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

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patienten mit einer der nicht-G551D-Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen, die von der Zulassung von Ivacaftor erfasst sind, von einer Behandlung mit Ivacaftor profitieren werden (siehe Abschnitt 3.2.1, Abschnitt 3.2.2, Abschnitt 3.2.3 sowie Abschnitt 3.2.4). Daher gehen zwischen drei und vier Patienten der Zielpopulation in die Betrachtung des therapeutischen Zusatznutzens ein.

### 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. 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 Quellen für die Beschreibung der Erkrankung sind mittels einer Handrecherche zu der Krankheit ermittelt worden.

Die Zielpopulation entspricht derjenigen aus der zugelassenen Indikation.

Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die Standardtherapie in Form der BSC ermittelt (siehe Abschnitt 3.1.3). Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren auf aktuellen Daten der Qualitätssicherung Mukoviszidose.

Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Bei unsicherer Datenlage wurden weitere Quellen zur Validierung herangezogen, sofern verfügbar.

### **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. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. 2002;8(1):50-9.
2. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989;245(4922):1059-65.
3. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annual review of medicine. 2007;58:157-70.
4. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. The New England journal of medicine. 1994;331(10):637-42.
5. Derichs N, Jin BJ, Song Y, Finkbeiner WE, Verkman AS. Hyperviscous airway periciliary and mucous liquid layers in cystic fibrosis measured by confocal fluorescence photobleaching. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2011;25(7):2325-32.

6. Ratjen F. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Jett, J.R., editor. Clinical Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Inc.; 2008.
7. 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.
8. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1441-7.
9. Van Goor F HS, Grootenhuis P. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*. 2008(3):9-120.
10. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2004;38(3):204-9.
11. Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Zielenski J, Tullis E, et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(7):787-94.
12. al-Jader LN, Meredith AL, Ryley HC, Cheadle JP, Maguire S, Owen G, et al. Severity of chest disease in cystic fibrosis patients in relation to their genotypes. *Journal of medical genetics*. 1992;29(12):883-7.
13. Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009;102(11):793-8.
14. Curtis A, Nelson R, Porteous M, Burn J, Bhattacharya SS. Association of less common cystic fibrosis mutations with a mild phenotype. *Journal of medical genetics*. 1991;28(1):34-7.
15. Hamosh A, King TM, Rosenstein BJ, Corey M, Levison H, Durie P, et al. Cystic fibrosis patients bearing both the common missense mutation Gly----Asp at codon 551 and the delta F508 mutation are clinically indistinguishable from delta F508 homozygotes, except for decreased risk of meconium ileus. *American journal of human genetics*. 1992;51(2):245-50.
16. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1996;22(6):387-95.
17. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *American journal of human genetics*. 1992;50(6):1178-84.
18. Kim SJ, Skach WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Frontiers in pharmacology*. 2012;3:201.
19. Anderson MP, Welsh MJ. Regulation by ATP and ADP of CFTR chloride channels that contain mutant nucleotide-binding domains. *Science*. 1992;257(5077):1701-4.

20. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality Assessment G. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008;31(1):29-35.
21. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1-40.
22. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(1):179-87.
23. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG, Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatric pulmonology*. 1993;15(2):75-88.
24. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1992;326(18):1187-91.
25. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012;11(1):24-9.
26. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric research*. 1997;41(2):161-5.
27. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(4):313-7.
28. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*. 2001;153(4):345-52.
29. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Statistics in medicine*. 2002;21(9):1271-87.
30. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. In: Committee for Medicinal Products for Human Use G, editor. 2008.
31. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(2):158-64.
32. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2002;34(2):91-100.

33. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(12 Pt 1):1550-5.
34. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2011.
35. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respiratory care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
36. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(6):442-7.
37. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical nutrition*. 2000;19(6):387-94.
38. 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.
39. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
40. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiological reviews*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
41. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2005;352(19):1992-2001.
42. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clinics in chest medicine*. 2007;28(2):279-88.
43. van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Current gastroenterology reports*. 2011;13(3):265-70.
44. Seale TW, Flux M, Rennert OM. Reproductive defects in patients of both sexes with cystic fibrosis: a review. *Annals of clinical and laboratory science*. 1985;15(2):152-8.
45. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *Journal of clinical gastroenterology*. 1999;29(2):138-42.
46. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36(6):1374-82.

47. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8.
48. 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. *Calcified tissue international*. 2010;86(1):1-7.
49. Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Human mutation*. 2002;19(6):575-606.
50. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(3):179-96.
51. Illek B, Zhang L, Lewis NC, Moss RB, Dong JY, Fischer H. Defective function of the cystic fibrosis-causing missense mutation G551D is recovered by genistein. *The American journal of physiology*. 1999;277(4 Pt 1):C833-9.
52. Seibert FS, Jia Y, Mathews CJ, Hanrahan JW, Riordan JR, Loo TW, et al. Disease-associated mutations in cytoplasmic loops 1 and 2 of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator impede processing or opening of the channel. *Biochemistry*. 1997;36(39):11966-74.
53. Seibert FS, Lindsell P, Loo TW, Hanrahan JW, Riordan JR, Clarke DM. Cytoplasmic loop three of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator contributes to regulation of chloride channel activity. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(44):27493-9.
54. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(11):1219-25.
55. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report (Protocol VX12-770-111) - A Phase 3, Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study With an Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D-CFTR Gating Mutation. 2013.
56. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012.
57. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(18):1663-72.
58. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry: 2008 annual data report to the Center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2009 [updated 2009].

59. Sens B, Stern M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Sens B, Stern M, editors. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen; 2013.
60. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335(7632):1255-9.
61. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz 2011 [07.08.2014]. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/068-0201\\_S1\\_Mukoviszidose\\_Ern%C3%A4hrung\\_exokrine\\_Pankreasinsuffizienz\\_2011-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-0201_S1_Mukoviszidose_Ern%C3%A4hrung_exokrine_Pankreasinsuffizienz_2011-05.pdf).
62. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK 2011 [07.08.2014]. Available from: [https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82070/CD\\_Standards\\_of\\_Care\\_Dec\\_11.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82070/CD_Standards_of_Care_Dec_11.pdf).
63. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(9):921-8.
64. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(6):813-20.
65. Konstan MW, VanDevanter DR, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Morgan WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatric pulmonology*. 2010;45(12):1167-72.
66. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009;8(2):91-6.
67. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation: Tobi (300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler) 2013 [07.08.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002056>.
68. Roche Pharma AG. Fachinformation: Pulmozyme (2.500 E./2,5 ml) 2010 [07.08.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006640>.
69. Abbott Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Kreon (10.000 Kapseln) 2012 [07.08.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006872>.
70. Astellas Pharma GmbH. Fachinformation: Bronchospray® Autohaler® 2008 [07.08.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004719>.
71. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *The New England journal of medicine*. 2006;354(3):241-50.
72. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(6):567-73.

73. 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 : the journal of the American Medical Association*. 2010;303(17):1707-15.
74. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):CD001915.
75. Cystic Fibrosis Canada G. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2010. 2011.
76. Cystic Fibrosis Foundation G. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2009 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: 2010.
77. Cystic Fibrosis Trust. United Kingdom Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2010. 2012.
78. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(1):64-72.
79. Yi MS, Tsevat J, Wilmott RW, Kotagal UR, Britto MT. The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference? *The Journal of pediatrics*. 2004;144(6):711-8.
80. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2347-54.
81. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2011;46(1):36-44.
82. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(6):582-8.
83. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2009;44(8):784-92.
84. Davies JC, Alton EW. Gene therapy for cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010;7(6):408-14.
85. Sens B, Stern M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011. Sens B, Stern M, editors. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und Mukoviszidose e. V. und Mukoviszidose Institut gemeinnützige Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung mbH; 2012.

86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ivacaftor. 2012.

87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Lumacaftor (2012-B-050). 2012.

88. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2013.

### 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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Ivacaftor (Kalydeco)	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von $\geq 6$ Jahren mit einer der folgenden Gatingmutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Oral: 2-mal täglich eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor	Kontinuierlich	365 Tage
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Kein einheitlicher Behandlungsmodus (siehe Text)	Kontinuierlich	365 Tage

CF: zystische Fibrose

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

### **Behandlungsmodus von Ivacaftor**

Laut der Fachinformation von Kalydeco bestehen folgende Anwendungshinweise [1]:

#### **Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren**

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis).

### **Behandlungsmodi für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Best Supportive Care)**

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelner Behandlungsmodus zu beschreiben. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar. Mukolytische Medikamente verringern die Viskosität (Zähigkeit) des Bronchialsekrets. Bronchodilatoren erweitern die Atemwege und entzündungshemmende Präparate helfen bei der Therapie von CF-Patienten mit Asthma. Bei vielen der an CF leidenden Patienten besteht zudem eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert.

Zudem wird Untergewicht oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden ebenfalls dauerhaft über das ganze Jahr hin angewendet.

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

Tabelle 3-10: Repräsentative Beispiele für Medikamente, die bei Patienten mit CF zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden

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

Tabelle 3-11 zeigt die verschiedenen unterschiedlichen, dauerhaft, täglich und bis zu 365 Tage im Jahr angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi.

Tabelle 3-11: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose

Bezeichnung des im Rahmen der Best Supportive Care verwendeten Präparats	Wirkstoff	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*
Causton® [2]	Aztreonam	CF-Patienten mit chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. 3x täglich über 28 Tage, danach mindestens 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus bei Bedarf.
Tobi® [3]	Tobramycin	CF-Patienten mit chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 300 mg Tobramycin zur Anwendung im Vernebler 2x täglich für 28 Tage, danach 28 Tage Pause, danach neuer Behandlungszyklus
Gernebcin® [4]	Tobramycin	Patienten mit schwerer Infektion durch Tobramycin-empfindliche Erreger, wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind.	Ampulle mit 40, 80 oder 160 mg Tobramycin zur Injektion, Infusion und Inhalation
Colistin® [5]	Colistin	CF-Patienten mit chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 80 mg Colistimethat-Natrium zur Anwendung im Vernebler 2-3x täglich
Pulmozyme® [6]	Dornase alfa	CF-Patienten im Alter von $\geq 5$ Jahren mit einer FVC > 40% des Normalwertes	Ampulle mit 2,5 mg Dornase alfa zur Inhalation 1x täglich
Kreon® [7]	Pankreatin	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse	Kapseln mit 150, 300 oder 400 mg Pankreas-Pulver mit Lipase zur oralen Einnahme 1-4x täglich
CF: zystische Fibrose; FVC: forcierte Vitalkapazität			
*gemäß Fachinformationen der einzelnen Präparate [2-7], bezogen über Rote Liste, Stand Februar 2014 [8]			

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ivacaftor (Kalydeco)	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von $\geq 6$ Jahren mit einer der folgenden Gatingmutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	365
<b>Best Supportive Care</b>		
Aztreonam (Cayston <sup>®</sup> )	CF-Patienten mit chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	182,5 (28 Tage-Zyklus mit + 28 Tage-Zyklus ohne Medikation)
Tobramycin (Tobi <sup>®</sup> )	Patienten mit CF und chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	182,5 28 Tage-Zyklus mit + 28 Tage-Zyklus ohne Medikation
Tobramycin (Gernebcin <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerer Infektion durch Tobramycinempfindliche Erreger, wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind	bis zu 365, je nach Chronizität
Colistin (Colistin <sup>®</sup> )	Patienten mit CF und chron. Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	bis zu 365, je nach Chronizität
Dornase alfa (Pulmozyme <sup>®</sup> )	Patienten mit CF im Alter von $\geq 5$ Jahren mit einer FVC > 40% des Normalwertes	365
Pankreatin (Kreon <sup>®</sup> )	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.	365
CF: zystische Fibrose; FVC: forcierte Vitalkapazität		

Die zystische Fibrose ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit chronischen Symptomen, die bis heute mit keinem bestehenden Therapieansatz heilbar ist. Im Gegensatz zu den bis dato auf dem Markt verfügbaren Medikamenten setzt Ivacaftor an der Ursache der Erkrankung an - dem aufgrund einer Mutation bestehenden Gatingdefekt des CFTR-Proteins. Diese Behandlungsstrategie ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert primär die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. Dennoch stellt die Behandlung mit Ivacaftor keine Heilung der zystischen Fibrose dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelnes, jährliches Behandlungsintervall zu beschreiben. Tabelle 3-12 zeigt die verschiedenen angewendeten Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit ihren theoretischen Behandlungsdauern. Diese können je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus den jeweiligen Fachinformationen stark abweichen und geringer ausfallen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ivacaftor (Kalydeco)	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von $\geq 6$ Jahren mit einer der folgenden Gatingmutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	365	1 Tablette à 150 mg	DDD = 300 mg Ivacaftor pro Patient pro Tag an 365 Tagen <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 x 300 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr ➔ 109.500 mg Ivacaftor pro Patient pro Jahr
Best Supportive Care	siehe Text	siehe Text	siehe Text	siehe Text

DDD: Defined Daily Dose

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für die Behandlung mit Ivacaftor ergibt sich aus den Angaben aus der Fachinformation für Kalydeco[1]. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen. Diese richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Daher ist kein einzelner sinnvoller Jahresdurchschnittsverbrauch für die BSC darstellbar.

Tabelle 3-11 zeigt die verschiedenen Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit dem entsprechenden Jahresdurchschnittsverbrauch. Dabei handelt es sich auch hier um theoretische Werte, die von der realen Patientensituation abweichen können.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente

Bezeichnung des im Rahmen der <i>Best Supportive Care</i> verwendeten Präparats	Wirkstoff	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient* (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cayston®	Aztreonam	DDD = 0,225 g inhalative Lösung pro Patient pro Tag an 182,5 Tagen im Jahr <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 182,5 x 0,225 g inhalative Lösung pro Patient pro Jahr ➔ 41,0625g inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Tobi®	Tobramycin	DDD = 0,3 g inhalative Lösung pro Patient pro Tag an 182,5 Tagen im Jahr <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 182,5 x 0,3 g = inhalative Lösung pro Patient pro Jahr ➔ 54,75 g inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Gernebcin®	Tobramycin	DDD = 0,3 g inhalative Lösung pro Patient pro Tag an 365 Tagen im Jahr <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 x 0,3 g = inhalative Lösung pro Patient pro Jahr ➔ 109,5 g pro Patient pro Jahr
Colistin®	Colistin	DDD = 3.000.000 Einheiten inhalative Lösung pro Patient pro Tag an 365 Tagen im Jahr <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 x 3.000.000 Einheiten inhalative Lösung pro Patient pro Jahr ➔ 1.095.000.000 Einheiten inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Pulmozyme®	Dornase alfa	DDD = 2,5 mg inhalative Lösung pro Patient pro Tag an 365 Tagen im Jahr <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 x 2,5 mg inhalative Lösung pro Patient pro Jahr ➔ 912,5 mg inhalative Lösung pro Patient pro Jahr
Kreon®	Pankreatin	DDD = 240.000 FIP E pro Patient pro Tag an 365 Tagen im Jahr <b>Jahresdurchschnittsverbrauch:</b> 365 x 240.000 FIP E pro Patient pro Jahr ➔ 87.600.000 FIP E pro Patient pro Jahr
DDD: <i>Defined Daily Dose</i> ; FIP E: <i>Fédération Internationale Pharmaceutique</i> -Einheiten		

\*DDD für das jeweilige Medikament aus: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014 [9]. Es handelt sich um theoretische Durchschnittswerte, die je nach individueller Patientensituation abweichen können.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ivacaftor (Kalydeco)	22.088,67 (56 Tabletten à 150 mg)	20.825,96
Best Supportive Care	siehe Text	Siehe Text
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Packungsgröße von Ivacaftor entspricht derjenigen aus der Fachinformation von Kalydeco [1], die Rechenschritte für die Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind in Tabelle 3-16 aufgeführt. Der Apothekenverkaufspreis von Kalydeco beinhaltet die nach dem Arzneimittel-Neuordnungsgesetz verhandelten Rabatte [10].

Tabelle 3-16: Berechnung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Rechenschritt	Ergebnis in Euro
Apothekenverkaufspreis, Packung zu 56 Tabletten	22.088,67
Abzüglich Herstellerrabatte (-€1.260,91)	20.827,76
Abzüglich Apothekenrabatt (-€1,80)	20.825,96

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ivacaftor wird die jeweilige BSC herangezogen (siehe Abschnitt 3.1).r pharmazeutischen Unternehmer.

Tabelle 3-17 zeigt die verschiedenen Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit den entsprechenden Kosten. Diese wurden der Lauer-Taxe entnommen [10]. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berechnet als die Apothekenabgabepreise abzüglich der Pflichtrabatte der Apotheken sowie der pharmazeutischen Unternehmer.

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

<b>Bezeichnung der Therapie</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Cayston®	<b>3.673,14</b> (84 Durchstechfl. Pulv. à 75 mg)	<b>3.464,84</b>
Tobi®	<b>3.358,25</b> (56 Ampullen à 5 ml/300 mg)	<b>2.925,55</b>
Colistin®	<b>252,90</b> (14 Fl. Pulv. à 80 mg [1.000.000 IE])	<b>237,71</b>
	<b>987,62</b> (56 Fl. Pulv. à 80 mg [1.000.000 IE])	<b>923,25</b>
Gernebcin®	<b>86,11</b> (10 Amp. 1 ml à 40 mg)	<b>74,18</b>
	<b>458,97</b> (60 Amp. 1 ml à 40 mg)	<b>398,58</b>
	<b>141,54</b> (10 Amp. 2 ml à 80 mg)	<b>122,57</b>
	<b>269,94</b> (20 Amp. 2 ml à 80 mg)	<b>234,07</b>
	<b>775,23</b> (60 Amp. 2 ml à 80 mg)	<b>678,86</b>

	<b>272,11</b> (10 Amp. 2 ml à 160 mg)	<b>255,85</b>
	<b>1.539,11</b> (60 Amp. 2 ml à 160 mg)	<b>1.452,68</b>
Pulmozyme®	<b>261,30</b> (6 Kunststoffamp. 2,5 ml à 2,5mg [1.000 E/ml])	<b>240,45</b>
	<b>1.145,23</b> (30 Kunststoffamp. 2,5 ml à 2,5mg [1.000 E/ml])	<b>1.057,12</b>
Kreon®	<b>13,88</b> (50 msr. Hartkps. à 150 mg = 10.000 FIP E Lipase)	<b>13,19</b>
	<b>25,06</b> (100 msr. Hartkps. à 150 mg = 10.000 FIP E Lipase)	<b>23,81</b>
	<b>45,26</b> (200 msr. Hartkps. à 150 mg = 10.000 FIP E Lipase)	<b>43,00</b>
	<b>28,35</b> (50 msr. Hartkps. à 300 mg = 25.000 FIP E Lipase)	<b>26,93</b>
	<b>51,18</b> (100 msr. Hartkps. à 300 mg = 25.000 FIP E Lipase)	<b>48,62</b>
	<b>92,44</b> (200 msr. Hartkps. à 300 mg = 25.000 FIP E Lipase)	<b>87,82</b>
	<b>40,88</b> (50 msr. Hartkps. à 400 mg = 40.000 FIP E Lipase)	<b>38,84</b>
	<b>73,84</b> (100 msr. Hartkps. à 400 mg = 40.000 FIP E Lipase)	<b>70,15</b>
	<b>133,35</b> (200 msr. Hartkps. à 400 mg = 40.000 FIP E Lipase)	<b>126,68</b>
<b>22,26</b> (Granulat für Kinder, 20 g)	<b>21,15</b>	
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Quelle: Rote Liste, Stand April 2014 [8], Lauer-Taxe [10]

Die BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Bezüglich der Wichtung einzelner Kostenanteile und Durchschnittskosten nach Studien an einzelnen Behandlungszentren siehe Abschnitt 3.3.5.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

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

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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
Ivacaftor (Kalydeco)	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von $\geq 6$ Jahren mit einer der folgenden Gatingmutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Leberfunktionstests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-transaminasen)	1x vor Therapiebeginn, 3x im ersten Behandlungsjahr, sodann 1x jährlich	1 bis 4
		Keine	Keine	Keine
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Keine	Keine	Keine

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

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

Vor allem in Patientengruppen mit erhöhten Laborwerten der Alanin- (ALT) und/oder Aspartattransaminase (AST) in der Anamnese wurden erhöhte ALT- und/oder AST-Werte unter Behandlung mit Ivacaftor ermittelt. Daher besteht die Empfehlung, vor Beginn der Therapie mit Ivacaftor Leberfunktionstests durchführen zu lassen. Diese sollten im ersten Behandlungsjahr zudem alle 3 Monate erfolgen und sodann jährlich.

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

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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Bestimmung der Alanintransaminase (ALT)	0,25 (EBM 32070)
Bestimmung der Aspartattransaminase (AST)	0,25 (EBM 32069)
CFTR: <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> ; GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die Bestimmung der AST erfolgt nach EBM-Ziffer 32069 und wird mit je €0,25 vergütet, die Bestimmung der ALT nach EBM-Ziffer 32070 und wird ebenfalls mit je €0,25 vergütet [11]. Die Bestimmung von AST und ALT soll vor Therapiebeginn, danach im ersten Jahr in 3-monatigen Abständen und dann jährlich erfolgen.

Somit ergeben sich gegebenenfalls Kosten in Höhe von je €0,50, die einmalig vor Beginn der Therapie anfallen, sowie von je €1,50 im ersten Behandlungsjahr und €0,50 in den Folgejahren, falls der behandelnde Arzt der Empfehlung folgt, Leberfunktionstests durchführen zu lassen.

*Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

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

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ivacaftor (Kalydeco)	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von $\geq 6$ Jahren mit einer der folgenden Gatingmutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Bestimmung der Alanintransaminase (ALT)	1 bis 4 mal 0,25 = 0,25 bis 1,00	= 3 x (0,25 bis 1,00) = <b>0,75 bis 3,00</b> (3 Patienten) = 4 x (0,25 bis 1,00) = <b>1,00 bis 4,00</b> (4 Patienten)
Ivacaftor (Kalydeco)		Bestimmung der Aspartattransaminase (AST)	1 bis 4 mal 0,25 = 0,25 bis 1,00	= 3 x (0,25 bis 1,00) = <b>0,75 bis 3,00</b> (3 Patienten) = 4 x (0,25 bis 1,00) = <b>1,00 bis 4,00</b> (4 Patienten)
<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	Keine	Keine	Keine

CF: Zystische Fibrose; CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Ivacaftor (Kalydeco)	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von $\geq 6$ Jahren mit einer der folgenden Gatingmutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	271.481,76 bis 271.483,26	814.445,29 bis 814.449,79 (3 Patienten) 1.085.927,06 bis 1.085.933,06 (4 Patienten)
<i>Best Supportive Care</i>		21.782 - 31.667	65.346 – 95.001 (3 Patienten) 87.128 – 126.668 (4 Patienten)
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; N/A: keine Angabe a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV folgt den in Tabelle 3-22 dargestellten Kalkulationen.

Tabelle 3-22: Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Ivacaftor für die GKV

<b>Rechenschritt</b>	<b>Ergebnis in Euro</b>
<b>Ivacaftor</b>	
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	20.825,96
Entspricht Jahrestherapiekosten bei 2 Tabletten täglich (/56*2*365)	271.481,26
Gesamtjahreskosten bei 3 Patienten (€271.481,26*3)	814.443,79
Gesamtjahreskosten bei 4 Patienten (€271.481,26*4)	1.085.925,06
<b>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</b>	
Gesamtjahreskosten bei 1 Patient, minimal: (€0,25 + €0,25)	0,50
Gesamtjahreskosten bei 1 Patient, maximal: (€1,00 + €1,00)	2,00
Spanne bei 1 Patient	0,50 bis 2,00
Gesamtjahreskosten bei 3 Patienten, minimal: 3 x (€0,25 + €0,25)	1,50
Gesamtjahreskosten bei 3 Patienten, maximal: 3 x (€1,00 + €1,00)	6,00
Spanne bei 3 Patienten	1,50 bis 6,00
Gesamtjahreskosten bei 4 Patienten, minimal: 4 x (€0,25 + €0,25)	2,00
Gesamtjahreskosten bei 4 Patienten, maximal: 4 x (€1,00 + €1,00)	8,00
Spanne bei 4 Patienten	2,00 bis 8,00
<b>Summe</b>	
Spanne bei 1 Patient	271.481,76 bis 271.483,26
Spanne bei 3 Patienten	814.445,29 bis 814.449,79
Spanne bei 4 Patienten	1.085.927,06 bis 1.085.933,06
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

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

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten GKV repräsentativer bei CF eingesetzter Medikamente

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup>
Cayston <sup>®</sup>	Patienten mit CF und chron. Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa	22.583,33	67.749,99 (3 Patienten) 90.333,32 (4 Patienten)
Tobi <sup>®</sup>	Patienten mit CF und chron. Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa	19.068,32	57.204,96 (3 Patienten) 76.273,28 (4 Patienten)
Gernebcin <sup>®</sup>	Patienten mit schwerer Infektion durch Tobramycin-empfindliche Erreger, wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind.	15.486,49 bis 20.306,78	46.459,47 bis 60.920,34 (3 Patienten) 61.945,96 bis 81.227,12 (4 Patienten)
Colistin <sup>®</sup>	Patienten mit CF mit chron. Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa	18.052,83 bis 18.592,32	54.158,49 bis 55.776,96 (3 Patienten) 72.211,32 bis 74.369,28 (4 Patienten)
Pulmozyme <sup>®</sup>	Patienten mit CF im Alter von $\geq 5$ Jahren mit einer FVC > 40% des Normalwertes	12.861,63 bis 14.627,38	38.584,89 bis 43.882,14 (3 Patienten) 51.446,52 bis 58.509,52 (4 Patienten)
Kreon <sup>®</sup>	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.	1.387,15 bis 2.310,89	4.161,45 bis 6.932,67 (3 Patienten) 5.548,6 bis 9.243,56 (4 Patienten)
<p>CF: zystische Fibrose; FVC: forcierte Vitalkapazität; GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Spannen ergeben sich aus den verschiedenen verfügbaren Packungsgrößen für die jeweilige <i>Best Supportive Care</i> aus Tabelle 3-17.</p>			

In einer Studie von Eidt-Koch et al. (2010) wurden für sieben ambulante Praxen in Deutschland im Jahr 2006 Jahresgesamtkosten der medikamentösen Behandlung der CF in

Höhe von €23.815 ermittelt [12]. Einer Studie von Baltin et al. (2010) zufolge ergeben sich jährliche Gesamtkosten der medikamentösen CF-Behandlung inklusive der Therapie mit Antibiotika von €21.782, erhoben anhand von 124 CF-Patienten am Universitätsklinikum Frankfurt aus dem Jahr 2007 [13]. Die höchsten Jahrestherapiekosten in Höhe von durchschnittlich €31.667 wurden von Heimeshoff et al. (2012) für 158 Patienten aus dem Jahr 2004 an der Charité in Berlin identifiziert [14]. Die starken Abweichungen der Kosten zwischen den genannten Studien sind damit zu erklären, dass sehr unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen und deren Behandlungskosten auch für verschiedene Zeitfenster erfasst wurden. Zudem bestehen keine einheitlichen Behandlungsdauern, sondern diese lassen sich lediglich als Mittelwert anhand des Jahresdurchschnittsverbrauchs darstellen. Daher können die Jahrestherapiekosten für die BSC nur als Spannweiten ermittelt und dargestellt werden.

Die CF ist eine im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich ausgleichsfähige Erkrankung (im Jahr 2013 hierarchisierte Morbiditätsgruppe [HMG] 217 für Patienten über 11 Jahren und HMG 218 für Patienten unter 12 Jahren). Diese HMGs waren im Jahr 2013 monatlich mit jeweils ca. €2.207 bzw. ca. €1.287 bewertet [15].

### **3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen**

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

Derzeit steht für Patienten mit non-G551D-Gatingmutationen kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass zunächst alle in Frage kommenden Patienten behandelt werden.

*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 gegenüber den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten erwartet.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*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. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Sämtliche in Abschnitt 3.3 getroffenen Aussagen zu Ivacaftor wurden der Fachinformation zu Ivacaftor entnommen.

Die Rote Liste [8], die Lauer-Taxe [10] sowie die Fachinformationen der jeweiligen Präparate [1-7] wurden herangezogen, um folgende Informationen über die Behandlung mit den Vertretern der BSC zu ermitteln:

- Behandlungsmodi
- Apothekenabgabepreise

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

Der Beschreibung der Behandlungskosten von Patienten mit CF liegen weitere Studien zugrunde, die aus einer webbasierten Suche über Medline mithilfe der Suchbegriffe

("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("germany"[MeSH Terms] OR "germany"[All Fields])

Das Resultat dieser Suche waren 27 Treffer, aus denen diejenigen ausgeschlossen wurden, die sich nicht mit der Erfassung von Medikamentenkosten befassen und deren Publikationsdatum älter als 10 Jahre war. Es verbleiben die in Abschnitt 3.3.8 genannten.

Zudem wurde der einheitliche Bewertungsmaßstab der kassenärztlichen Bundesvereinigung zur Ermittlung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen herangezogen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Vertex Pharmaceuticals I. Fachinformation Kalydeco 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014527>.
2. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation: Cayston 2012 [07.08.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/011965>.
3. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation: Tobi (300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler) 2013 [07.08.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002056>.
4. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation: Gernebcin (40 mg/1 ml und 80 mg/2 ml) 2010 [07.08.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012932>.
5. Forest Laboratories. Fachinformation: Colistin CF 2010 [07.08.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009347>.
6. Roche Pharma AG. Fachinformation: Pulmozyme (2.500 E./2,5 ml) 2010 [07.08.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006640>.
7. Abbott Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Kreon (10.000 Kapseln) 2012 [07.08.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006872>.
8. Rote Liste Service GmbH. Rote Liste 2014. Available from: <http://www.rote-liste.de>.
9. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. 2014.
10. Lauer-Fischer. Webapo Lauer-Taxe 2014. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx>.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Regeln zur Honorarverteilung. 2010.
12. Eidt-Koch D, Wagner TO, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg JM. Outpatient medication costs of patients with cystic fibrosis in Germany. Applied health economics and health policy. 2010;8(2):111-8.

13. Baltin CT, Smaczny C, Wagner TO. [Drug treatment of cystic fibrosis - cost patterns and savings potential for outpatient treatment]. Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983). 2010;105(12):887-900.
14. Heimeshoff M, Hollmeyer H, Schreyogg J, Tiemann O, Staab D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. Pharmacoeconomics. 2012;30(9):763-77.
15. Bundesversicherungsamt. Auflistung der Zu- und Abschläge für das Abschlagsverfahren 2013. 2014.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation zu Kalydeco [1].

#### **Anwendungsgebiete**

Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse 3) im *CFTR*-Gen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse 3) in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

#### Dosierung

*Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren*

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis).

Kalydeco sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Die in CF-Leitlinien empfohlenen Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten bzw. die in Standardleitlinien zur Ernährung empfohlenen Mahlzeiten enthalten ausreichende Mengen an Fett. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete oder eier-, käse-, nuss-, vollmilch- oder fleischhaltige Speisen. Auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, sollte während der Behandlung mit Kalydeco verzichtet werden.

#### Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kalydeco bei Patienten über 65 Jahren wurden nicht untersucht.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Vorsicht wird geraten bei der Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von 150 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten wird daher nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In diesem Fall sollte mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag begonnen werden. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.

### *Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) sollte Kalydeco in einer Dosis von 150 mg zweimal wöchentlich eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) sollte Kalydeco einmal täglich als Tagesdosis von 150 mg eingenommen werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken (z. B. Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder auflösen).

### **Gegenanzeigen**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

In die Studien 1, 2 und 5 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *G970R*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*- oder *S549R*-Gating-Mutation (Klasse 3) in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen. Von Patienten, die Träger der *G551D-CFTR*-Mutation sind und die einen prozentualen Sollwert der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub> – forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) von weniger als 40 % haben (12 Patienten), sind nur begrenzte Daten verfügbar. Patienten mit

einem prozentualen FEV<sub>1</sub>Sollwert unter 40 % waren nicht in die Studie an Patienten mit CR und NichtG551D-Gating-Mutationen, Studie 5, eingeschlossen.

Studie 5 schloss vier Patienten mit der G970R-Mutation ein. Bei drei von vier Patienten wurde eine Besserung des Schweißchloridtests von <5 mmol/l festgestellt, wobei diese Gruppe nach 8 Wochen Behandlung keine klinisch relevante Besserung der FEV<sub>1</sub> zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der G970R-Mutation des CFTR-Gens konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV<sub>1</sub>. An anderen Populationen von CF-Patienten wurde Ivacaftor nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nicht empfohlen.

#### Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Moderate Transaminasenanstiege [Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST)] sind bei CF-Patienten häufig. In klinischen Studien waren die Inzidenz und die klinischen Merkmale von Transaminaseanstiegen zwischen den Patienten in der Ivacaftor-Gruppe und der Placebo-Gruppe insgesamt vergleichbar. In der Untergruppe von Patienten mit Transaminaseanstiegen in der Vorgeschichte wurde bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, häufiger über ALT- oder AST-Anstiege berichtet als in der Placebo-Gruppe. Daher werden Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Patienten, bei denen es während der Behandlung zu einem unerklärlichen Transaminaseanstieg kommt, sollten bis zur Rückbildung der pathologischen Werte engmaschig kontrolliert werden, und nach einer Beurteilung des Nutzens und der Risiken der Behandlung für den einzelnen Patienten ist eine Fortsetzung der Behandlung abzuwägen.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Kalydeco mit Vorsicht angewendet werden.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken einer Überexposition überwiegt. In diesem Fall sollte für die Einleitung der Behandlung ein Dosierungsintervall von 150 mg Kalydeco jeden zweiten Tag gewählt werden.

#### Patienten nach Organtransplantation

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

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Arzneimittel, welche die CYP3A-Aktivität hemmen oder induzieren können deshalb die Pharmakokinetik von Ivacaftor beeinflussen. Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. Die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Kalydeco führen kann.

Ivacaftor ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor und kann die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über das CYP3A-System metabolisiert werden, modifizieren. *In-vitro*-Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Ivacaftor die Aktivität von CYP2C9 hemmen kann. Ivacaftor ist ein schwacher Hemmer von P-Glykoprotein (P-gp) und kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die Substrate von P-gp sind, erhöhen.

### Lactose

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:

#### CYP3A-Inhibitoren

Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor [gemessen als Fläche unter der Kurve (AUC)] um das 8,5-Fache und die Bioverfügbarkeit von Hydroxymethylivacaftor (M1) um das 1,7-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 150 mg zweimal wöchentlich empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und die M1-Exposition um das 1,9-Fache. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 150 mg einmal täglich empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Kalydeco mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Kalydeco sollte auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, verzichtet werden.

#### CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 % und der M1-Exposition um 75 %. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung schwacher bis mäßiger CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, hochdosiertes Prednison) kann die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor reduzieren und damit auch die Wirksamkeit von Kalydeco herabsetzen.

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden:

#### CYP3A-, P-gp- oder CYP2C9-Substrate

Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Ivacaftor und sein M1-Metabolit das Potential zur Hemmung von CYP3A und P-gp besitzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensiblen P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Kalydeco kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A und/oder P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist Vorsicht geboten und der Patient auf Benzodiazepin-bedingte Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin, Ciclosporin oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt. Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher werden bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin INR-Kontrollen empfohlen.

#### Weitere Empfehlungen

Ivacaftor wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von dem oralen Kontrazeptivum. Es ist nicht zu erwarten, dass Ivacaftor die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva verändert. Daher ist bei oralen Kontrazeptiva keine Dosisanpassung erforderlich.

Ivacaftor wurde zusammen mit dem CYP2C8-Substrat Rosiglitazon untersucht. Es fand sich keine signifikante Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon. Daher ist bei CYP2C8-Substraten wie Rosiglitazon keine Dosisanpassung erforderlich.

Ivacaftor wurde zusammen mit dem CYP2D6-Substrat Desipramin untersucht. Es fand sich keine signifikante Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Desipramin. Daher ist bei CYP2D6-Substraten wie Desipramin keine Dosisanpassung erforderlich.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bei Schwangeren wurden mit Kalydeco keine angemessenen und gut kontrollierten Studien durchgeführt. Studien zur Entwicklungstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen in Tagesdosen bis zum 5-Fachen der beim Menschen angewendeten Tagesdosis durchgeführt und ergaben keinen Anhalt für eine Ivacaftor-bedingte Schädigung des Fötus. Da tierexperimentelle Reproduktionsstudien für die Reaktion beim Menschen nicht immer prädiktiv sind, sollte Kalydeco während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig benötigt wird.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten in der Muttermilch ausgeschieden werden. Für Ivacaftor konnte gezeigt werden, dass es in die Milch laktierender weiblicher Ratten übertritt. Die sichere Anwendung von Kalydeco während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Kalydeco sollte während der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

### Fertilität

Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag (ungefähr das 5- bzw. 6-Fache der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis (MRHD) basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten), wenn die Muttertiere vor und während der Frühschwangerschaft damit behandelt wurden. Bei Gabe von  $\leq 100$  mg/kg/Tag (ungefähr das 3-Fache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei Patienten, die Kalydeco erhielten, wurde über Schwindel berichtet, was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen könnte. Patienten, bei denen es zu Schwindel kommt, sind anzuweisen, so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, bis sich die Symptome zurückbilden.

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

Es bestehen keine Abweichungen zu den zuvor genannten Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

Annex IIB des EPAR verweist auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung), siehe Seite 59ff des vorliegenden Dokuments [2].

### 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.*

Es liegt kein Annex IV des EPAR zu Kalydeco vor [2].

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Auswirkungen auf Leberfunktionstests	In Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Kalydeco befinden sich Informationen zur Beobachtung und zum Management der Transaminasen. In Abschnitt 4.8 wird die Inzidenz erhöhter Transaminasewerte und von Studienabbrüchen in klinischen Studien beschrieben. Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	Nicht zutreffend
Katarakt	In Abschnitt 5.3 der Fachinformation von Kalydeco befindet sich eine Zusammenfassung der für dieses potenzielle Risiko relevanten präklinischen Daten. Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	Nicht zutreffend
Begleitbehandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren oder – Induktoren zusammen mit Ivacaftor™	In Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Kalydeco befindet sich die Posologie im Falle einer Begleitbehandlung mit CYP3A-Inhibitoren. Spezielle Warnungen in Abschnitt 4.4 beinhalten Informationen zu diesem	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Risiko.</p> <p>In Abschnitt 4.5 werden die potenziellen Arzneimittel-Wechselwirkungen ausführlich beschrieben.</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	
Kardiale Arrhythmien	<p>In Abschnitt 5.3 befinden sich präklinische Sicherheitsinformationen zu diesem Risiko.</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Indikationsübergreifende Anwendung bei Kindern jünger als 6 Jahre und bei Patienten ohne zugelassene CFTR-Mutation	<p>In Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Kalydeco werden die Indikationen von Kalydeco bestimmt und Patientenpopulationen mit dem betreffenden Risiko ausgeschlossen.</p> <p>In Abschnitt 4.2 befinden sich Empfehlungen im Falle eines unbekanntes Genotyps.</p> <p>In Abschnitt 4.4 wird vor einer mangelnden Wirksamkeit von Kalydeco bei Patienten mit anderen als den in der Indikation bestimmten Mutationen gewarnt.</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<p>In Abschnitt 4.6 der Fachinformation von Kalydeco befindet sich eine Zusammenfassung aller im Rahmen einer Schwangerschaft oder in der Stillzeit relevanten Daten.</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Pulmonale Exazerbationen und bakterielle Kolonisierung des Sputums unter Langzeitbehandlung mit Ivacaftor	<p>In Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Kalydeco befinden sich Informationen zur bakteriellen Kolonisierung des Sputums als unerwünschte Medikamentennebenwirkung.</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Anwendung bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren	<p>In Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Kalydeco wird auf den beschränkten Kenntnisstand zum Sicherheitsprofil von Kalydeco bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren hingewiesen.</p> <p>In Abschnitt 5.2. befinden sich detaillierte Informationen über die Pharmakokinetik bei pädiatrischen Populationen.</p> <p>Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.</p>	Nicht zutreffend
Patienten mit FEV <sub>1</sub> % <40%	<p>In Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Kalydeco werden die verfügbaren klinischen Daten von Patienten mit</p>	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	FEV <sub>1</sub> % <40% beschrieben. Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	
Sicherheit bei Patienten mit Herzerkrankungen	Die vorgeschlagenen Maßnahmen basieren auf dem theoretischen Risiko aus nicht-klinischen Befunden. Dieses wurde beim Menschen nicht bestätigt. In Abschnitt 5.3 der Fachinformation von Kalydeco befindet sich eine Zusammenfassung sämtlicher präklinischer Daten bezüglich dieser fehlenden Information. Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	Nicht zutreffend
Langzeit-Sicherheit	In Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Kalydeco befinden sich Angaben zur fehlenden Langzeiterfahrung mit Ivacaftor. In Abschnitt 5.1 wird die klinische Evidenz beschrieben, inklusive der Anzahl und des Ausmaßes der Exposition in klinischen Studien. Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	Nicht zutreffend
Klinische Relevanz der P-gp-Inhibition durch Ivacaftor	In Abschnitt 4.5 der Fachinformation von Kalydeco wird der Einfluss von Kalydeco auf die Exposition gegenüber Digoxin beschrieben. Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	Nicht zutreffend
Patienten mit moderater oder schwerwiegender Leberfunktionsstörung	In Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Kalydeco befinden sich Angaben zur Posologie bei dieser Patientenpopulation. In Abschnitt 4.4 befindet sich eine Warnung bezüglich der fehlenden Kenntnisse über Patienten mit moderaten oder schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen. In Abschnitt 5.2 befinden sich weiterführende Details bezüglich der verfügbaren Ergebnisse aus dem klinischen Forschungsprogramm. Bei Kalydeco handelt sich um ein rezeptpflichtiges Medikament.	Nicht zutreffend

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen; CYP3A: Cytochrom P450, Enzym-Untergruppe 3A; FEV<sub>1</sub>% Anteil des forcierten expiratorischen Volumens am standardisierten Normalwert in Prozent; P-gp: P-Glycoprotein

Die in Tabelle 3-24 aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung unter der Behandlung mit Ivacaftor basieren auf Tabelle 84 (*Summary Table of Risk Minimisation Measures*) in Teil VI (*Summary of the EU-RMP*) des EU-Risk Management Plans [3].

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf...

- der Fachinformation zu Kalydeco [1],
- dem EPAR zu Kalydeco [2] und
- dem EU-Risk Management-Plan zu Kalydeco [3]

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Vertex Pharmaceuticals I. Fachinformation Kalydeco 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014527>.
2. European Medicines Agency. EPAR - Summary for the public: Kalydeco (Ivacaftor). 2012.
3. Vertex Pharmaceuticals. EU-Risk Management Plan zu Kalydeco(TM), Version 2.8W. 2014.