

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 A

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis
<2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen
sind*

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

Stand: 07.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	97
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	98

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der <i>CFTR</i> -Genmutationen	17
Tabelle 3-2: Asymptomatische und symptomatische Manifestationen der CF.....	21
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare symptomatische medikamentöse Therapien der CF	27
Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2015 bis 2021 (berichtete Werte) und von 2022 bis 2027 (Extrapolation).....	37
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: CF- Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	40
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-9: Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren (BSC).....	58
Tabelle 3-10: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung von Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren (BSC) (repräsentative Beispiele).....	59
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer, bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, eingesetzter Medikamente	64
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-15: Kosten repräsentativer, bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, verwendeter Medikamente	66
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	69
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	71
Tabelle 3-20: Dosierungsempfehlungen für Orkambi® bei Patienten ab 1 Jahr	77

Tabelle 3-21: Behandlungseinleitung bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen	78
Tabelle 3-22: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion.....	79
Tabelle 3-23: Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen – Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit anderen Arzneimitteln	85
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	95
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen.....	15
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutation <i>F508del</i> im <i>CFTR</i> -Protein.....	18
Abbildung 3: Klinische Organmanifestationen von CF.....	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC Transporter	ATP Binding Cassette Transporter
AGAM	Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosinriphosphat
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Concentration versus time Curve)
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein (Breast Cancer Resistance Protein)
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
BST	Bestmögliche symptomatische Therapie
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat (Cyclic Adenosine Monophosphate)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis), syn. Mukoviszidose
CFLD	Cystic Fibrosis Liver Disease
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
DNase	Desoxyribonuklease
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
F	Phenylalanin
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FGM	Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPP	Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie
I.E.	Internationale Einheit
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
IU	International Unit
IVA	Ivacaftor
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
LCI	Lung Clearance Index
LUM	Lumacaftor
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
OAT	Organische Anionen
OCT	Organische Kationen
P-gp	P-Glykoprotein
PAES	Post Authorisation Efficacy Study
PASS	Post Authorization Safety Study
ppFEV ₁	FEV ₁ <40 Prozent des Sollwerts (percent predicted FEV ₁)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
THC	Tetrahydrocannabinol
UGT	Uridindiphosphat-Glycosyltransferasen
UK CFR	United Kingdom Cystic Fibrosis Registry
ULN	Obergrenze des Normalbereichs
US CFFPR	United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 1 Jahr, die homozygot für die Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(*CFTR*)-Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht (*F508del*), sind (siehe

Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) (1). Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor auf Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Behandlung von Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF und einer homozygoten *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen ist:

- *Best Supportive Care* (BSC)

Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet (2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem früheren Beratungsgespräch zur zVT bei der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer homozygoten *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen bereits am 29. November 2012 eine „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BST) als zVT festgelegt (Vorgangsnummer 2012-B-050) (3) und dies in einem weiteren Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-134) am 25. Februar 2015 für CF-Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation bestätigt (4). Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet Patienten von 2 bis 5 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen hat der G-BA die Bezeichnung „Best Supportive Care (BSC)“ für die zVT verwendet (5). Der G-BA erklärt in den Tragenden Gründen zum Beschluss, es handele sich „um eine redaktionelle Anpassung gegenüber der bereits in dem Verfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor der 6 bis 11-jährigen Kinder mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestmögliche symptomatische Therapie (BST)“. Die Behandlung mit BST ist in der klinischen Umsetzung Best-Supportive-Care gleichzusetzen“ (6). Im Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf im Anwendungsgebiet Patienten von 2 bis 5 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen wurde ebenfalls der Begriff „BSC“ verwendet (2). Aus diesem Grund wird die zVT im vorliegenden Modul 3 A und im gesamten Nutzendossier dieses Anwendungsgebiets als BSC bezeichnet.

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

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die vorliegende Nutzenbewertung bei Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, fand kein erneutes Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt.

Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit CF mit einer homozygoten *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen im November 2012 (Alter ab 6 Jahren) und im Februar 2015 (Alter ab 12 Jahren) festgelegte zVT BSC auch für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren heranzuziehen ist. Zudem wurde BSC in den Beschlüssen des G-BA vom August 2019 und vom März 2022 für (Klein-)Kinder von 2 bis 5 Jahren als zVT bestätigt (2, 6). In der Zeit seit dem letzten Beschluss zu Lumacaftor/Ivacaftor (2) wurden im Indikationsgebiet der CF speziell für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, keine neuen Therapien zugelassen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Indikation der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor wurde dem European Public Assessment Report (EPAR) (Anlage 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) entnommen (1). Außerdem wurden die Niederschriften der beiden G-BA-Beratungsgespräche (3, 4) und die Beschlüsse zu früheren Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor zitiert (2, 5-8).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Orkambi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis 5 Jahre). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5336/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2012-B-050). 2012.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2-5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2-5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf. [Zugriff am: 10.04.2023]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die CF ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte, progressiv verlaufende Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind (1). In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten mit 6.776 angegeben (2). Dabei ist in Europa (und speziell auch in Deutschland) ungefähr die Hälfte (46,6% gemäß (2)) aller CF-Patienten homozygot für die *F508del*-Mutation, während die Prävalenz und Mutationsverteilung von CF nach geografischem Standort und ethnischer Herkunft variiert (3). Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung steht für CF-Patienten mit einer homozygoten *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen keine kurative Therapie, jedoch mit Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 2 Jahren eine kausale Therapie zur Verfügung. Dieser Therapie wurde in den zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA ein beträchtlicher (Patienten ab 12 Jahren (4)) bzw. ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Patienten von 6 bis 11 Jahren (5) und von 2 bis 5 Jahren (6, 7)) attestiert.

Pathophysiologie der CF

Die CF wird durch Defekte verursacht, die durch Mutationen im *CFTR*-Gen entstehen. Das *CFTR*-Gen codiert ein Protein aus 1.480 Aminosäuren und stellt einen durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) regulierten Chloridionenkanal aus der Klasse der Adenosintriphosphat (ATP) Binding Cassette Transporter (ABC Transporter) dar, der für den Ionenaustausch in der Zellmembran mitverantwortlich ist (8). Bei CF ist das *CFTR*-Protein entweder nicht oder in zu geringer Anzahl auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der *CFTR*-Aktivität kommt (9, 10). Das *CFTR*-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (11, 12). Eine verringerte Menge und/oder Aktivität des *CFTR*-Kanalproteins führt zu einem unzureichenden Transport von Chlorid- und Bicarbonationen und es kommt zu pathologischen Veränderungen sowie zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und von Organen, vor allem von Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwegen und Reproduktionsorganen (12, 13).

Normalerweise wird der größte Anteil von Chlorid über das *CFTR*-Kanalprotein aus den Epithelzellen transportiert. Im Extrazellulärraum sind Chloridionen für die Bildung eines

dünnen, salzigen Flüssigkeitsfilm notwendig. Bei einer CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle transportiert werden. Dadurch ist außerhalb der Zelle weniger Salz vorhanden und durch den entstehenden osmotischen Druck wird dem Extrazellulärraum Wasser entzogen. Dieser grundlegende pathophysiologische Mechanismus führt in den betroffenen Organen im Verlauf des Lebens zu spezifischen Veränderungen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Die mukoziliäre Clearance (Selbstreinigung des Atmungstraktes) der Lunge ist durch das Zusammenspiel der Atemwegsoberflächenflüssigkeit und der Flimmerhärchen auf der Atemwegschleimhaut geprägt. Der Flüssigkeitsfilm dient dabei der Anfeuchtung der Schleimhaut und dem Schutz vor pathogenen Keimen. Wird der Flüssigkeitsfilm, der das Epithel der Alveolen auskleidet, trockener, kommt es zu drei, sich wechselseitig bedingenden pathologischen Veränderungen: 1. Es bildet sich zäher Schleim, der die Funktion der Flimmerhärchen beeinträchtigt und einen Nährboden für die Besiedelung mit pathogenen Keimen bildet. In den Bronchien führt der zähe Schleim zu Bronchiektasen und es entwickelt sich chronischer Husten. 2. Durch Trockenheit in den Atemwegen werden Entzündungsprozesse in der Atemwegschleimhaut eingeleitet, die eine Infektion erleichtern und durch wiederkehrende Infektionen unterstützt werden. 3. Durch den zähen Schleim und die entzündlichen Veränderungen der Atemwegschleimhaut nimmt die Wahrscheinlichkeit für wiederkehrende Infektionen der Bronchien und für schwere Lungenentzündungen mit dem Alter kontinuierlich zu. Diese wiederkehrenden bzw. chronischen Entzündungen und Infektionen führen zu einer Vernarbung und Fibrosierung der Lunge und letztendlich zu einer Lungeninsuffizienz mit chronischem Sauerstoffmangel und Atemnot. Die dadurch zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der CF (12, 14).

In Abbildung 1 ist schematisch die Kaskade der ablaufenden Prozesse zur Veranschaulichung der Pathophysiologie der CF in den Atemwegen dargestellt.

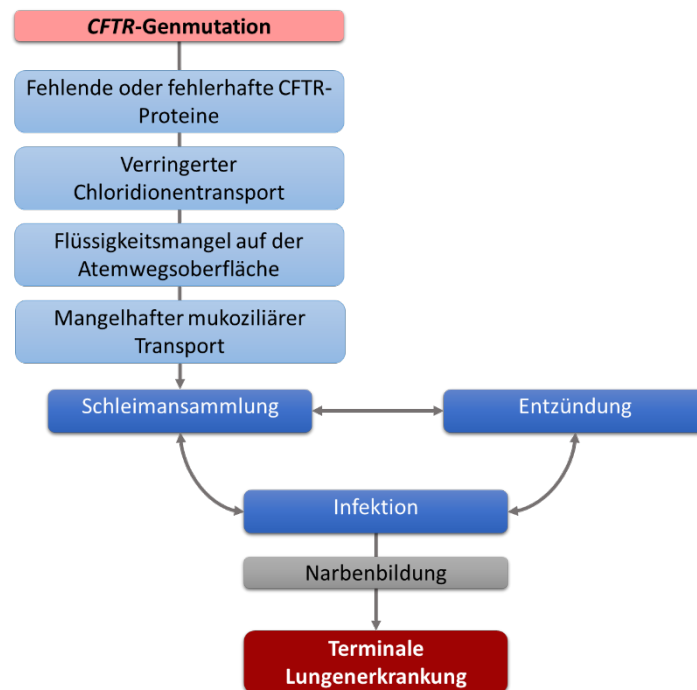


Abbildung 1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen

Quelle: (14)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Gastrointestinaltrakt kommt es durch die Pankreasinsuffizienz zu Verdauungsstörungen. Die physiologischen Aufgaben des Pankreas sind die Sekretion von Enzymen, die für die Verdauung benötigt werden (exokrine Pankreasfunktion), sowie die Sekretion der Hormone Insulin und Glucagon (endokrine Pankreasfunktion). Das pathophysiologisch zähflüssige Sekret bewirkt im Pankreas eine Verstopfung der Drüsen-Ausführungsgänge und es kommt zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Dadurch können die für die Verdauung notwendigen Enzyme nicht oder in nur geringen Mengen bereitgestellt werden. Fehlen diese im Darm, werden Nahrungsbestandteile, wie z. B. Eiweiße oder Fette, nicht mehr adäquat aufgenommen. Die Folge sind Nährstoffmangel sowie Durchfall. Neben einer Pankreasinsuffizienz führen die Störungen der Wasser- und Salz-Regulation der epithelialen Sekrete des Dün- und Dickdarms zu einer Verdickung des Darminhaltes und Verlängerung der Passagezeit sowie zur Störung der Darmmotorik, die im schlimmsten Fall zu einem distalen intestinalen Obstruktionssyndrom (DIOS) führen kann (12).

Weiterhin werden durch die Veränderungen im Pankreas die endokrinen Drüsen geschädigt, sodass sich in höherem Lebensalter ein Diabetes mellitus entwickeln kann (12).

In den Gallengängen sind durch den Defekt im *CFTR*-Protein die Fließfähigkeit und der Elektrolyt-Gehalt der Gallenflüssigkeit verändert, sodass es zur Obstruktion der Gallengänge und zu einer Gallenstauung kommt und sich im weiteren Verlauf einer CF eine Zirrhose der Leber entwickeln kann (15).

Des Weiteren sind bei einer Mutation im *CFTR*-Gen die Fortpflanzungsorgane von Frauen und Männern betroffen. Bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen, da der Spermientransport im weiblichen Genitaltrakt durch zu zähen Zervix-Schleim nur unzureichend erfolgt (16). Männer mit CF sind im Gegensatz zu Frauen wesentlich häufiger von Infertilität betroffen. 97% aller männlichen CF-Patienten fehlt von Geburt an beidseitig der Samenleiter (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens [CBAVD]) (17), wodurch es zu einer Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) kommt (18).

Klassifikation der *CFTR*-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2.114 verschiedene Mutationen im *CFTR*-Gen bekannt (19), von denen derzeit 719 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft werden (20). Anhand ihrer Auswirkungen auf die *CFTR*-Proteinproduktion und -funktion lassen sich die einzelnen Mutationen üblicherweise in sechs verschiedene Mutationsklassen einteilen (21-23). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), wodurch kein vollständiges *CFTR*-Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation *F508del*) wird das entstehende *CFTR*-Protein nicht korrekt prozessiert und schließlich abgebaut, sodass keine ausreichende Menge an *CFTR*-Protein zur apikalen Zellmembran gelangen kann (erreicht das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch, so ist es nur eingeschränkt funktionsfähig). Bei Mutationen der Klasse III – auch Gating-Mutationen genannt – ist die Offenwahrscheinlichkeit des *CFTR*-Kanalproteins gestört. Bei Mutationen der Klasse IV ist die Leitfähigkeit des Ionenkanals beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des *CFTR*-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI) (24). Für Klassifikationssysteme, die fünf Klassen beschreiben, sind die Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit einer schnellen Progression, die Klassen IV-VI mit etwas langsamer progredienter Manifestation assoziiert. Eine bestimmte Mutation kann zu vielfältigen Defekten führen und somit in mehrere Mutationsklassen fallen. In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Klassifikation der *CFTR*-Genmutationen

Art des Mangels	Mutations-Klasse (Mutations-beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der <i>CFTR</i> -Kanäle auf der Zelloberfläche	I (R553X, G542X, 1717- 1G→A)	fehlerhafte Proteinsynthese des <i>CFTR</i> -Proteins	kein <i>CFTR</i> -Protein erreicht die Zelloberfläche, ein Chloridionentransport findet nicht statt
	II (F508del, N1303K, I507del)	<i>CFTR</i> -Protein wird nicht korrekt verarbeitet und transportiert	wenig oder kein <i>CFTR</i> -Protein gelangt an die Zelloberfläche, der Chloridionentransport ist gestört
	V (3849+10kB C→T)	verringerte Proteinsynthese des <i>CFTR</i> -Proteins	eine deutlich reduzierte Menge an intaktem <i>CFTR</i> -Protein befindet sich an der Zelloberfläche, ein geringer Chloridionentransport findet statt
	VI (4326delTC, 4279insA)	verringerte Stabilität des <i>CFTR</i> -Proteins	das gebildete <i>CFTR</i> -Protein ist instabil und wird an der Zelloberfläche zu schnell abgebaut
Veränderung der Funktion der <i>CFTR</i> -Kanäle auf der Zelloberfläche	III (G551D, G551S, R117H)	gestörte Regulation und Aktivierung des <i>CFTR</i> -Ionenkanals	die Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, das Chloridion kann nicht korrekt transportiert werden
	IV (R347H, R117H, R334W)	gestörte Ionenleitfähigkeit des <i>CFTR</i> -Ionenkanals	der Chloridionentransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (22, 24)			

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

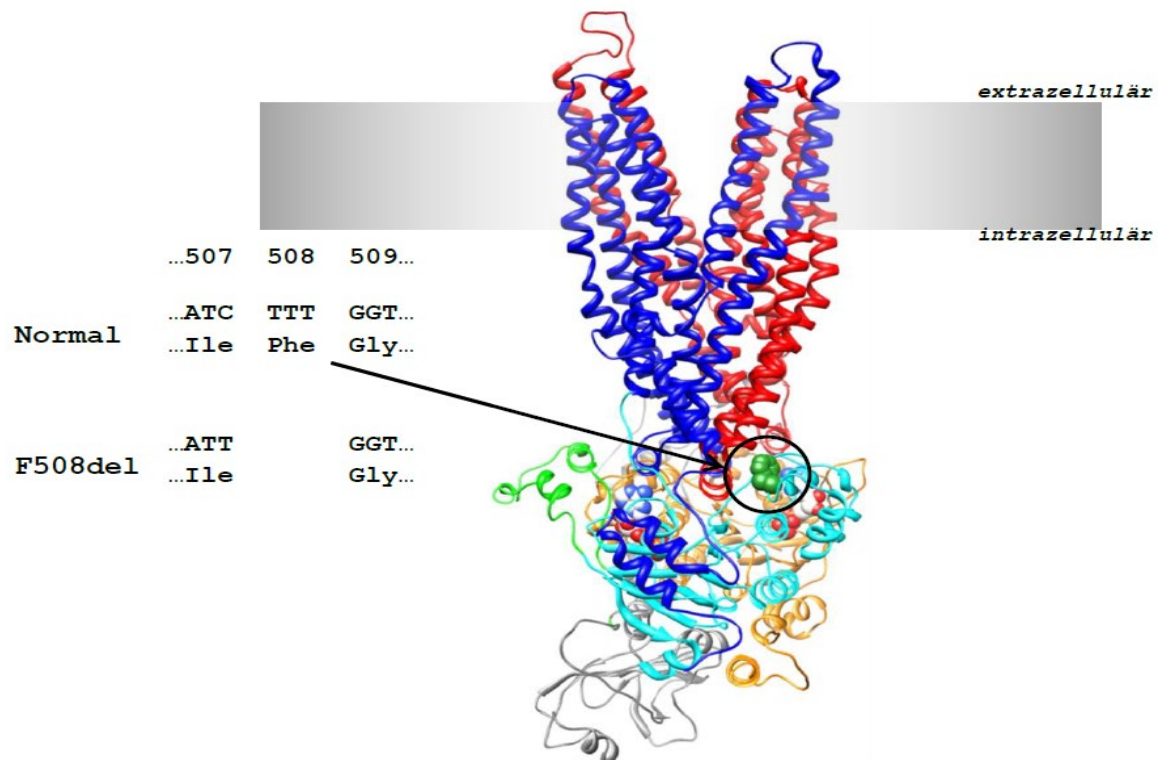


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mutation *F508del* im *CFTR*-Protein

Quelle: modifiziert nach (25)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Wenn das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch erreicht, ist es eingeschränkt funktionsfähig. Das mutierte Protein ist instabil und weist gleichzeitig einen Gating-Defekt auf. Dies führt zusätzlich zu einer verringerten Offenwahrscheinlichkeit der nur in deutlich reduzierter Häufigkeit anzutreffenden Chloridionenkanäle (22). Letztendlich wird das *CFTR*-Protein in zu geringer Menge, mit Instabilität und reduzierter Offenwahrscheinlichkeit auf der Zelloberfläche exprimiert, sodass der Chlorid- und Bicarbonationentransport nur unzureichend stattfindet.

In der Folge kommt es zu Obstruktionen der Drüsengänge mit Zerstörung und Funktionsausfall der Organe bzw. zu chronischen, rezidivierenden und auch infektiösen Entzündungen, die ihrerseits zur Mangelfunktion und zum Funktionsausfall der entsprechenden Organe führen können (12).

Einfluss der homozygoten *F508del*-Mutation auf das klinische Bild der CF

Die Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Die unterschiedlichen Verlaufsformen, der Schweregrad und die daraus resultierende Mortalität von CF-Patienten lassen sich durch die verschiedenen *CFTR*-Mutationen erklären (26, 27). Hat der CF-Patient verschiedene Mutationen der *CFTR*-Allele beider Chromosomen, so kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. Bei CF-Patienten mit wenig beeinträchtigenden Mutationen können Symptome weniger ausgeprägt sein und/oder die Progression der Erkrankung langsamer sein; bei Patienten mit Mutationen, die keine oder nur sehr geringe *CFTR*-Aktivität nach sich ziehen (wie bei *F508del*) können schwerwiegende Symptome bereits sehr früh im Säuglingsalter auftreten. Die Erkrankungsprogression ist dann schnell und führt letztendlich zum frühzeitigen Tod (28). Insgesamt wurde mehrfach gezeigt und anerkannt, dass Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, besonders schwer von Krankheitssymptomen bereits in jungem Alter betroffen sind (26, 29-31). CF-Patienten mit einer homozygoten *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen zeigen insgesamt erhöhte Chloridkonzentrationen im Schweiß, eine frühe Pankreasinsuffizienz, eine schlechte körperliche Entwicklung, rezidivierende Atemwegsinfektionen und schlechte Lungenfunktionswerte (26, 32).

Patienten mit homozygoter *F508del* haben eine kürzere mediane Überlebenswahrscheinlichkeit als der Durchschnitt aller CF Patienten (26, 33). Da die *F508del*-Mutation zahlenmäßig bei weitem die Mehrheit aller einzelnen CF-Mutationen mit Krankheitswert ausmacht (in Deutschland sind ca. 46,6% der CF-Patienten *F508del* homozygot (2)) und Patienten mit dieser Mutation eine besonders hohe Krankheitslast aufweisen, sind die Implikationen dieser hohen Morbidität bei Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation für das Gesundheitswesen – auch hinsichtlich der Kosten – besonders relevant.

Klinische Manifestation der CF unter besonderer Beachtung von Kleinkindern

Die CF ist eine multisystemische Erkrankung (siehe Abbildung 3) und tritt in bestimmten Organen bereits intrauterin in Erscheinung.

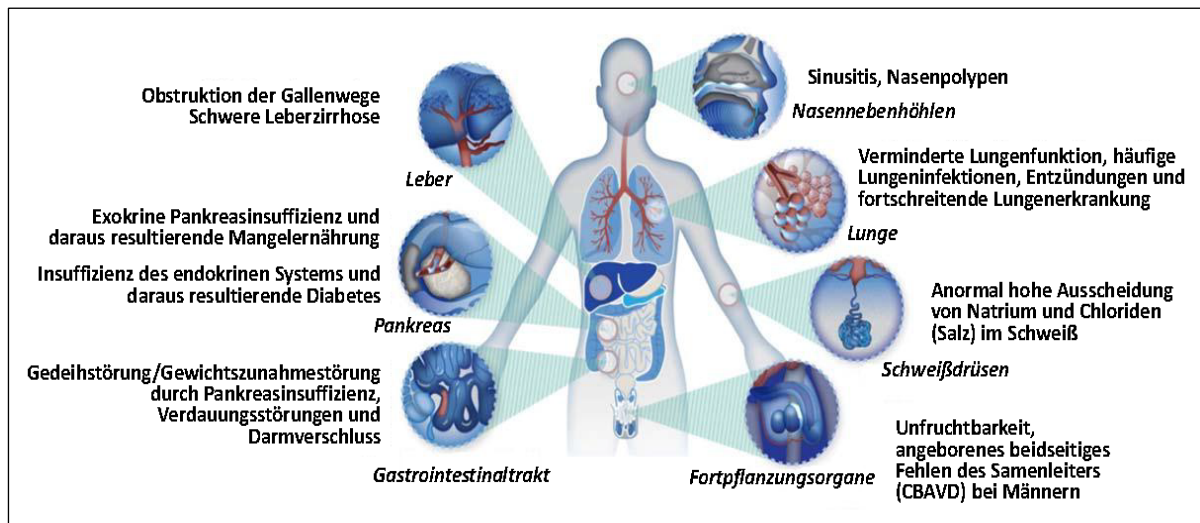


Abbildung 3: Klinische Organmanifestationen von CF

Quelle: Eigene Darstellung nach (9)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert

Betroffene Säuglinge weisen erhöhte Schweißchloridkonzentrationen, eine exokrine Pankreasinsuffizienz sowie pulmonale Manifestationen auf (34). Auch Lebererkrankungen (35) sind schon früh präsent und können bereits im Kindesalter eine Lebertransplantation zur Folge haben (36, 37). Die Schädigung des Pankreas schreitet bereits in utero rasant fort und führt unbehandelt im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (38-41). Durch zunehmende Entzündungen und Gewebsschäden im Pankreas kann sich zudem im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (12). Eine eingeschränkte Lungenfunktion und strukturelle Atemwegsschäden können bereits bei Säuglingen im Alter von 3 Monaten gemessen werden (9, 34, 42, 43). Manifestieren sich diese Lungenveränderungen, so können sie mit zunehmendem Alter zu Lungenentzündungen und irreversiblen strukturellen Lungenschäden führen (44, 45).

Gerade bei CF-Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation beginnt die klinische Manifestation der Erkrankung bereits intrauterin. Da es bis heute keinen Therapieansatz zur Heilung der Erkrankung gibt, schreiten die Organschäden mit zunehmendem Alter unbehandelt rasant fort und führen unweigerlich zum Tod. Im Säuglings- und Kleinkindalter ist ein Teil der Organveränderungen zwar potentiell noch reversibel, allerdings progredieren auch diese unbehandelt bis hin zu irreversiblen Organschäden (siehe Tabelle 3-2). Um dies zu vermeiden bzw. hinauszuzögern sowie eine adäquate körperliche Entwicklung zu ermöglichen, ist eine frühzeitige Behandlung der Erkrankung mit einer kausalen Therapie von entscheidender Bedeutung (46).

Tabelle 3-2 stellt, nach Altersgruppen gegliedert, die verschiedenen Erscheinungsformen der CF sowie die Prävalenzen zusammenfassend dar. Im anschließenden Fließtext werden die

bedeutenden Manifestationen bei jüngeren CF-Patienten, insbesondere bei der im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppe der 1- bis <2-Jährigen näher diskutiert.

Tabelle 3-2: Asymptomatische und symptomatische Manifestationen der CF

Altersgruppe	Manifestation/Prävalenz
Säuglinge/ Kleinkinder	<p><i>Pankreasinsuffizienz:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 85%-90% (2, 9, 47, 48); bei <i>F508del</i> homozygoten Patienten >90% (26, 49) bereits im ersten Lebensjahr <p><i>Mekoniumileus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 11-20% (50-53) <p><i>Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1,7% (0-5 Jahre) (2) bis ca. 15% (51) <p><i>Gedeihstörungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Untergewicht: 35,3% (0-12 Monate), 10,2% (13-24 Monate), bzw. 17% (2-3 Jahre) (2) <p><i>Strukturelle Lungenveränderungen/Infektionen der Lunge:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Bakterielle Kolonisation (Lunge): 90,1% (0-<2 Jahre, <i>F508del</i> homozygot) (54) Bronchialwandverdickungen/Bronchiektasen: 8,5% der Säuglinge im ersten Lebensjahr (45), bis zu 60% im Alter von 3 Jahren (55) Infektionen: 22,4% (3 Monate), 21,1% (1 Jahr), 40,2% (2 Jahre), 46,9% (3 Jahre) (56) <p><i>CF-bedingte Lebererkrankung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Allgemeine Lebererkrankungen: ca. 10,7% der 0-5-Jährigen (2) In seltene Fällen Neugeborenencholestase (35, 57) Fokale biliäre Zirrhose: 10-15% bei Kleinkindern <1 Jahr (57) multilobuläre Zirrhose: unter 1% bei Säuglingen und Kleinkindern (57) Erhöhte Leberwerte: 54% in den ersten 3 Jahren (58)
Kinder/ Jugendliche	<p><i>Pankreasinsuffizienz:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 92,2% (6-11 Jahre) bzw. 89,8% (12-17 Jahre) (2) <p><i>Veränderungen im Glukosemetabolismus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus: 2,0% (6-11 Jahre) bzw. 12,9% (12-17 Jahre) (17) <p><i>Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 3-3,5% (6-17 Jahre) (2) bis ca. 15% (51)

Altersgruppe	Manifestation/Prävalenz
	<p><i>Gedeihstörungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untergewicht: 13-19% (4-17 Jahre) (17) <p><i>Strukturelle Lungenveränderungen/Infektionen der Lunge:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Kolonisation (Lunge): 93,9%-96,1% (2-<12 Jahre, <i>F508del</i> homozygot) (54) • Bronchiektasen: 30-40% der Kinder zwischen 3-4 Jahre bzw. bis zu 80% der Kinder bis 5 Jahre (44) • Verminderte Lungenfunktion (<40%): 11-16% (6-17 Jahre) (2) <p><i>CF-bedingte Lebererkrankung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Lebererkrankungen: 21,7% (6-11 Jahre) bzw. 38,1% (12-17 Jahre) (2) • Leberzirrhose: 8,3 % (6-11 Jahre) bzw. 20,2% (12-17 Jahre) (17) • Fokale biliäre Zirrhose: 11-50% (35, 57)
Erwachsene	<p><i>Pankreasinsuffizienz:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 90,3% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) <p><i>Veränderungen im Glukosemetabolismus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus: 31,5% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2); bis 50% im Alter von 30 Jahren und bis zu 70% <p><i>Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3,2% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) bis zu 15% (51) <p><i>Strukturelle Lungenveränderungen/Infektionen der Lunge:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verminderte Lungenfunktion <40%: 1,5%-16,3% (18-≥ 50 Jahre); Lungenfunktion zwischen 40%-80%: 24,9%-60,1% (18-≥ 50 Jahre) (2) • Chronische Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei 51,2% aller Patienten ≥ 18 Jahre bzw. bei 63,7% der Patienten ≥ 50 Jahre (2) bzw. bis zu 80% (57) • Antibiotisch behandelte pulmonale Exazerbationen: ca. 15% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) bis zu ca. 45% (59) <p><i>Lebererkrankungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Lebererkrankungen: 38,3% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) • Leberzirrhose: 17% (2) • Fokale biliäre Zirrhose: bis zu 72% (57) • multilobuläre Zirrhose: bis zu 24% (57)

Altersgruppe	Manifestation/Prävalenz
	<p><i>Abnahme der Knochendichte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporose: 7,8% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) bis 23,5% (60) • Osteopenie: 15,1% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) bis 38% (60) <p><i>Maligne Erkrankungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4,6% im Alter ≥ 40 Jahre (2) <p><i>Männliche Infertilität:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CBAVD: bei ca. 97%-98% (17) der männlichen Patienten <p><i>Depressionen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6,3% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Gastrointestinale Manifestation

Bei gastrointestinalen Komplikationen bedingt durch CF findet sich häufig ein Zusammenspiel zweier pathologischer Vorgänge, zum einen die exokrine Pankreasinsuffizienz mit einem Mangel an Sekretion von Verdauungsenzymen und andererseits die beeinträchtigte Darmmotorik durch die Störung der Wasser- und Salz-Regulation der epithelialen Sekrete des Dünn- und Dickdarms.

Eine Pankreasinsuffizienz entwickeln im Schnitt ungefähr 90% der Kinder mit CF. Diese kann, je nach Genotyp, entweder bereits bei der Geburt manifestiert sein oder sich in den ersten Lebensjahren entwickeln (9, 34, 48). Die besonders schwer betroffenen Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation sind bereits in den ersten Lebensjahren zu >90% pankreasinsuffizient (26, 49). Bereits im Alter von 0 bis <2 Jahren benötigen laut US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (US CFFPR) fast alle Kleinkinder mit homozygoter *F508del*-Mutation eine Pankreasenzym-Ersatztherapie (54).

Eine bestehende Pankreasinsuffizienz sowie die gestörte Wasser- und Salzregulation haben auch Auswirkungen auf die Darmfunktion – eine Maldigestion aufgrund von Enzymmangel und zu niedrigem pH-Wert im Dünndarm führen zu einer Fehlbesiedlung des Darmmikrobioms. Schon Kleinkinder mit CF im Alter von 2 Jahren sind von Veränderungen der Darmflora und Entzündungen des Darms betroffen (61). Veränderungen im intestinalen Mikrobiom sind vermutlich schon ab der Geburt vorhanden (62, 63). Dies alles sind wiederum Risikofaktoren für intestinale Komplikationen, wie dem DIOS, einer lebensbedrohlichen Situation. Solche Darmverschlüsse können auch bereits intrauterin auftreten und zu einem Mekoniumileus führen, welcher bei etwa 11% bis zu 20% der Neugeborenen mit CF auftritt (50-53).

Gedeihstörung

Die schon im Säuglingsalter manifestierte CF-assoziierte Pankreasinsuffizienz bzw. Verdauungsstörungen und die damit verbundene Maldigestion und Malabsorption führen ohne

Ernährungsintervention bei Kindern zu Wachstums- und Gedeihstörungen. Bereits im ersten Lebensjahr leiden 35,3% der Säuglinge an Untergewicht, bei Kleinkindern sind es 10,2% (13-24 Monate) bzw. 17% (2-3 Jahre) (2). Laut Registerdaten müssen 65,2% der Kinder im Alter von 0 bis <2 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation oral mit Nährstoffen supplementiert werden und mehr als 11% der Kinder im Alter von 0 bis <2 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation werden mittels Sonde zusätzlich ernährt; bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren sind es bereits mehr als 18%, die eine Sondenernährung erhalten (54). 18% der Kinder mit CF sind leichter als die von den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) festgelegte fünfte Perzentile des Körpergewichts und 16% der Kinder sind kleiner als die von den CDC definierte fünfte Perzentile der Körpergröße (64). Eine Gedeihstörung mit erniedrigtem Body Mass Index (BMI) als Folge mangelhafter Ernährung stellt bei Kindern mit CF einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Kindern und Erwachsenen mit CF dar (65). Die durch gastrointestinale Manifestationen und Pankreasinsuffizienz bedingten Wachstums- und Gedeihstörungen haben außerdem negative Auswirkungen auf den Erhalt der Lungenfunktion (39-41, 66).

Pulmonale Manifestation

Ungefähr 90% aller CF-Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf; pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache (2) Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen dabei wesentlich die Lebensqualität und -erwartung der CF-Patienten (67). Pathophysiologische Veränderungen der Atemwege zeigen sich schon zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und setzen sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigen sich sogar in der Jugend sowie im Erwachsenenalter (46, 68-70).

Schon bei Kleinkindern mit CF kommt es nach Erstbesiedelung mit Bakterien allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Registerdaten zeigen, dass bei 90% der Kleinkinder im Alter von 0 bis <2 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation mikrobiologische Kulturen in der Lunge nachweisbar sind (54). Die Besiedelung mit Bakterien führt, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen zu aggravierten Atemwegsentzündungen, zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. 10,5% der Kleinkinder im Alter von 0 bis <2 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation leiden unter Asthma, im Alter von 6 bis <12 Jahren sind es bereits über 31% der Kinder (54).

Strukturelle Lungenveränderungen bei CF-Patienten (Bronchiektasen, Schleimretentionen [„mucus plugging“]) oder Zeichen der Überblähung („air trapping“) sowie Atemwegsinfektionen zeigen sich bereits ab der Geburt. Als bildgebendes diagnostisches Verfahren hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) bewährt (55, 70, 71). Darüber hinaus können entzündliche Veränderungen im Lungengewebe schon in den ersten Lebenswochen auf zellulärer Ebene in Gewebeproben nachgewiesen werden (34, 44, 72). Die strukturellen Schäden begünstigen die weitere Destruktion der Lunge und sind Hauptrisikofaktor für pulmonale Exazerbationen im weiteren Krankheitsverlauf. Bei Kleinkindern mit CF können die strukturellen Defekte mit einer zunehmenden Ventilationsinhomogenität korrelieren (55, 70, 71, 73, 74).

Auch pulmonale Exazerbationen sind bereits im Alter von 0 bis <2 Jahren bei CF-Patienten möglich (54); als pulmonale Exazerbationen werden akute Verschlechterungen der klinischen Symptome bezeichnet (12), wobei jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation steigert (75, 76). Die Anzahl pulmonaler Exazerbationen nimmt mit der Progression der Lungenerkrankung zu bzw. fördert diese (77-80); auch steigt der Anteil von CF-Patienten, die ≥ 1 pulmonale Exazerbation pro Jahr haben an, wenn Patienten Teenager werden oder ins junge Erwachsenenalter kommen (76). In der prospektiven Analyse von Hoen et al. konnten zudem signifikante Zusammenhänge zwischen pulmonalen Exazerbationen und der Zusammensetzung des Darmmikrobioms bei sehr jungen CF-Patienten identifiziert werden (63). Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (81) und einer frühen Mortalität assoziiert (77, 82). Dabei sind die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (83). Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das 1-Jahres-Überleben erheblich verkürzen (77).

Der Erhalt der Lungenfunktion und das Vermeiden irreversibler Schäden ist ein wichtiges Therapieziel bei CF-Patienten. Lungenschädigungen, die sich bereits im Kleinkindalter manifestieren, führen unbehandelt mit zunehmendem Alter unweigerlich zu einer fortschreitenden Verschlechterung der Lungenfunktion (46). Es konnte gezeigt werden, dass die Lungenfunktion (gemessen anhand des forcierten Einsekundenvolumens [FEV₁] bei Kindern ab 6 Jahren) mit jedem Jahr progressiv abnimmt (84). Da gerade der Genotyp der homozygoten *F508del*-Mutation einer der stärksten Risikofaktoren für den Abfall der Lungenfunktion (gemessen in FEV₁%) ist (85), sollte dem Verlust der Lungenfunktion und irreversiblen strukturellen Schäden – die unweigerlich aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung auftreten werden – frühzeitig durch den Einsatz einer kausalen Therapie wie z. B. Lumacaftor/Ivacaftor entgegengewirkt werden.

Hepatische Manifestation

Lebererkrankungen sind die häufigste nicht-pulmonale Todesursache bei CF-Patienten. Gegenwärtig wird die Prävalenz der Leberbeteiligung im Rahmen der CF (Cystic fibrosis liver disease, CFLD) mit fast 40% beschrieben und macht 2-5% der Gesamtmortalität bei CF aus (37). Die CF-bedingte Gallenstauung führt bei den Betroffenen zur Leberzirrhose. 10-15% der Kleinkinder unter 1 Jahr weisen bereits eine fokale biliäre Zirrhose auf, bei Kindern und Jugendlichen sind es 20-50% und bei Erwachsenen 25-72%. Von der multilobulären Zirrhose sind zwar nur unter 1% der Säuglinge und Kleinkinder betroffen, die Zahl steigt allerdings auf ca. 24% im Erwachsenenalter an (35, 57). Eine seltene, aber länger andauernde Lebermanifestation verbunden mit CF ist die Cholestase (Gallenstau) bei Neugeborenen (57).

Biomarker für Ausmaß der klinischen Manifestationen und Diagnose

Ein frühzeitiger Einsatz von Biomarkern zu Zwecken des Screenings und der Quantifizierung der klinischen Manifestationen von CF hinsichtlich der Pankreasfunktion spielt eine

wesentliche Rolle. Die Bestimmung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bzw. Gewebsschäden erfolgt anhand von diagnostischen Biomarkern wie der fäkalen Elastase oder des immunreaktiven Trypsinogens (IRT) (9, 12, 86, 87). Mittels dieser Biomarker kann das Ausmaß der Pankreasinsuffizienz sowie des Pankreas-Stresses bestimmt werden. Die fäkale Elastase-1 ist einfach zu bestimmen und gibt zuverlässig Aufschluss über die exokrine Pankreasfunktion (88). Hierbei zeigen Werte von $<200 \mu\text{g/g}$ bei Patienten eine Pankreasinsuffizienz auf; Werte $>200 \mu\text{g/g}$ gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin (88, 89). Für die fäkale Elastase-1 gilt, je niedriger der Wert desto ausgeprägter die Einschränkung. Für IRT, welches aufgrund seiner starken Manifestation am Pankreas bereits im Rahmen des Neugeborenen-Screenings bestimmt wird (90), gilt, dass hohe Messwerte auf einen erhöhten Gewebssstress des Pankreas hindeuten (9) und zum Nachweis des Pankreas-Stress geeignet ist (91, 92). Entzündungsprozesse des Darms lassen sich anhand des fäkalen Calprotectins nachweisen (93, 94). Die fäkale Elastase-1 und das fäkale Calprotectin sind außerdem wichtige Parameter für die Verlaufskontrolle der Erkrankung (93, 95). Generell gilt, dass eine frühe Diagnose einen frühzeitigen Einsatz kausaler Therapien des zugrunde liegenden Defekts ermöglicht und damit zu einer Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität der betroffenen Patienten führt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Zulassung ist die Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor/Ivacaftor mit der Zulassungserweiterung entsprechend dieses Anwendungsgebiets A angezeigt zur Behandlung von Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind (96). Innerhalb dieses Anwendungsgebiets A bestehen keine Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die CF-Symptome unterscheiden sich individuell erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Betroffene leiden an schwerer und progredienter multisystemischer Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, im Verlauf des Lebens progredient verläuft und die Lebenserwartung sowie Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert (9, 97). Bei Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation beginnt die klinische Manifestation der Erkrankung bereits intrauterin (26, 29-31) und erzwingt eine frühzeitige Behandlung, um irreversiblen Organschäden durch die Erkrankung entgegenzuwirken (46). Für Kleinkinder ab 1 bis <2 Jahre, die homozygot für eine *F508del*-Mutation sind, existierte vor Markteinführung von

Lumacaftor/Ivacaftor keine kausale Therapie. Die Therapie erfolgte rein symptomatisch im Sinne von BSC, z. B. Inhalation, Physiotherapie und/oder Substitutionstherapie, ohne jedoch den zugrunde liegenden Defekt zu adressieren und zeigt damit die besondere Bedeutung der Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder ab 1 Jahr als erste kausale Therapie auf. Auch der G-BA bestätigte durch die Anerkennung eines beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzens in der Nutzenbewertung für Patienten ab 12 Jahren sowie eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren bzw. 6 bis 11 Jahren die besondere Bedeutung einer kausalen Therapie (4, 5, 7, 98).

Derzeitige Optionen einer symptomatischen Therapie

Lange Zeit war das primäre Ziel der Therapie der CF, die mit CF assoziierten Symptome im Sinne einer BSC zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten aufgrund einer Pankreasinsuffizienz (99-101).

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren symptomatischen medikamentösen Therapien gemäß der Best Practice Leitlinien der European Cystic Fibrosis Society (100, 102). Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe (103-106). Wenige der in Tabelle 3-3 aufgeführten Therapieoptionen verfügen über eine spezifische Zulassung für CF. Zudem müssen in der Darstellung Altersgrenzen in der Zulassung beachtet werden. In Abschnitt 3.3 wird dahingehend genauer für das hier relevante Anwendungsgebiet A differenziert.

Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare symptomatische medikamentöse Therapien der CF

Therapie	Wirkprinzip	Beispiele	Zulassungsstatus nach Alter
Mit Indikation bei CF			
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert (100, 105)	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tobramycin	ab einer Woche
		Aztreonam	ab 6 Jahren
		Colistin	keine Altersbeschränkung
DNase, inhaliert (107)	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität	Dornase alfa	ab 5 Jahren und FVC >40%
Pankreasenzyme (100)	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen	Pankreatin, Pankreaslipase	keine Altersbeschränkung
Hypertone Kochsalzlösung (2, 95, 108)	Inhaliertes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums	3-6-%-iges NaCl	keine Altersbeschränkung

Ohne Indikation bei CF			
Bronchodilatoren (105, 109)	β2-adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen	Salbutamolsulfat	ab 4 Jahren
Nicht-steroidale Antiphlogistika (110)	Entzündungshemmer	Ibuprofen	Ab 6 Monaten/ab 7 kg Körpergewicht
Makrolidantibiotika (111)	Antibiotika / Entzündungshemmer	Azithromycin	keine Altersbeschränkung/ ab 15 kg Körpergewicht
Corticosteroide, inhaliert (95) ^a	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)	Beclometason	ab 5 Jahren
		Fluticason	ab 18 Jahren
Sekretolytika	Schleimlösung	Ambroxol	keine Altersbeschränkung
		Bromhexin	ab 2 Jahren
		Acetylcystein	ab 2 Jahren
a: Eine Langzeitbehandlung mit oralen Steroiden soll wegen der damit verbundenen Nebenwirkungen bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Eine alleinige symptomatische Therapie lindert die hohe Krankheitslast, also die körperlichen und psychischen Belastungen von CF-Patienten nur unzureichend (112, 113). Die hierzu angewendete medikamentöse Therapie, sowie die diätetischen und physiotherapeutische Maßnahmen müssen lebenslang erfolgen und nehmen täglich mehrere Stunden in Anspruch (21). Nicht nur bei Kindern und Jugendlichen, sondern insbesondere auch bei Eltern, die Kleinkinder betreuen, stellt die symptomatische Therapie einen erheblichen Eingriff in den Tagesablauf dar und führt zu hohem Stress (114, 115). So zeigen sich negative Auswirkungen sowohl im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patienten und deren Familien, nachgewiesen anhand verschiedener Patientenfragebögen (114, 115) sowie einer reduzierten Lebensqualität (116) aufgrund von respiratorischen Beschwerden und Symptomen, Gewichtsverlust und einer Zunahme der Behandlungskomplexität (117). Jedoch konnten seit der erstmaligen Erkennung der CF vor mehr als 80 Jahren symptomatische Therapien bereits große Erfolge bei der Verbesserung der Lebenserwartung erzielen (118); so sank z. B. in den USA zwischen 2000 und 2010 – vor Einführung kausaler Therapeutika – die Sterblichkeitsrate jährlich um 1,8%, die mediane Überlebensrate für im Jahr 2010 mit CF geborene Kinder wurde auf 37 Jahre für weibliche und 40 Jahre für männliche Patienten geschätzt (33). Im Vereinigten Königreich sank die Sterblichkeitsrate von CF-Patienten zwischen 2006 und 2015 jährlich um 2%, während die mediane Überlebenszeit für Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, 46 Jahre für Männer und 41 Jahre für Frauen betrug (119). Die Daten aus dem Vereinigten Königreich enthalten einen geringen Anteil Patienten, die bereits mit Ivacaftor behandelt wurden, es wird dadurch jedoch keine nennenswerte Auswirkung auf die langfristigen Sterblichkeitsdaten unter symptomatischer Therapie angenommen (118).

Wichtig für den Erfolg einer symptomatischen Therapie war und ist eine frühzeitige Diagnosestellung. Durch eine frühe Diagnose der Erkrankung kann rechtzeitig mit einem geeigneten Ernährungsmanagement begonnen werden; dadurch kommt es zu einem Zugewinn an Körpergewicht, der gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus, der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden ist (120-122). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und der Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (39, 123). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (66), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. Es konnten bestimmte vorteilhafte Wachstumsverläufe ab Geburt, wie sie für CF-Patienten empfohlen werden, mit einem höheren FEV₁% im Alter von 6 Jahren assoziiert werden (122). So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (12, 124) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z. B. Inhalationen geboten.

Trotz des Beitrags, den symptomatische Therapien zur Behandlung der Krankheitsfolgen leisten, können dadurch die wichtigen Ziele einer CF-Therapie – Verlangsamung bzw. Vermeidung der Progression und Verlängerung der Lebenszeit – nicht ausreichend erreicht werden. Durch das Adressieren des zugrunde liegenden Defekts der Erkrankung können diese deutlicher erzielt werden.

Derzeit beträgt international das Alter im Todesfall bei CF-Patienten im Median 33,9 bis 38,7 Jahre (aus den Registerberichten der USA (59), UK (125) und Kanada (126)). Gemäß der aktuellen Angaben des deutschen Mukoviszidose Registers betrug das mediane Sterbealter von CF-Patienten in Deutschland im Jahr 2021 42 Jahre (2).

Heute geborene Kinder mit dem Gesamtspektrum aller CF-Mutationen haben ein prognostiziertes medianes Überleben von 53,1 bis 57,3 Jahren (aus den Registerberichten der USA (59), UK (125), und Kanada (126); Kinder, die zwischen 2017 und 2021 geboren wurden). Gründe für diese wesentlich längere Lebenserwartung sind das flächendeckende Neugeborenen-Screening, frühzeitige Intervention und die zunehmende Verfügbarkeit von kausalen Therapien. Für Deutschland beträgt das mittlere Überleben von CF-Patienten (über alle Mutationen im *CFTR*-Gen, bezogen auf 2016-2020) 54,3 Jahre (2). Da diese Daten alle CF-Patienten einschließen, ist davon auszugehen, dass die Lebenserwartung konkret für die schwer betroffenen Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation eher geringer ist.

Verfügbarkeit von *CFTR*-Modulatoren

Mit dem Markteintritt der sog. *CFTR*-Modulatoren – Arzneimittel, die an der Ursache der Erkrankung ansetzen – änderte sich die Therapie der CF-Patienten grundlegend. Ivacaftor ist der erste *CFTR*-Modulator, der in Deutschland zugelassen wurde und seit 2012 verfügbar ist (127, 128). Ivacaftor wurde im Jahr 2020 auch für Säuglinge ab 4 Monaten, die eine R117H-*CFTR*-Mutation oder eine Gating-Mutation im *CFTR*-Gen (Klasse III; G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) aufweisen, zugelassen (127).

Die Ergebnisse einer registerbasierten Langzeitstudie zu Ivacaftor unter Realbedingungen (anhand Daten aus dem US CFFPR und dem UK Cystic Fibrosis Registry [UK CFR]), die für die Jahre 2012-2016 erhoben wurden und somit die Daten von bis zu 5 Jahren (USA) bzw. 4 Jahren (UK) von Ivacaftor auf dem Markt widerspiegeln, zeigen unter der Behandlung mit Ivacaftor eine signifikante Reduktion der Mortalität sowie eine Verringerung der Anzahl von Transplantationen, Hospitalisierungen und pulmonalen Exazerbationen im Vergleich zu Patienten ohne Behandlung mit Ivacaftor (129-131). So zeigte sich beispielsweise im Jahr 2016 in den USA unter der Behandlung mit Ivacaftor eine Risikoreduktion bezüglich der Mortalität um ~59%, bezüglich Transplantationen um ca. 71%, bezüglich Hospitalisierungen um ca. 33% und bezüglich pulmonalen Exazerbationen um ca. 28% (130, 131). Weiterhin zeigen Daten von verschiedenen Alterskohorten (6 bis 10 Jahre, 11 bis 15 Jahre, 16 bis 20 Jahre und 21 bis 25 Jahre) aus dem US CFFPR, dass ein früher Behandlungsbeginn mit Ivacaftor mit einer besser erhaltenen Lungenfunktion verbunden ist, die bei einem späteren Therapiebeginn mit Ivacaftor nicht vollständig wiederhergestellt wurde (132, 133). Die Ergebnisse belegen auch den Nutzen von Ivacaftor für die Verringerung von pulmonalen Exazerbationen, wenn die Therapie früh im Leben eingeleitet wird (132, 133).

Für Patienten mit einer homozygoten *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen stehen zur Behandlung der CF die kausalen Therapeutika Kaftrio® (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zuzüglich Ivacaftor [Kalydeco® (127, 128)] (134)) ab einem Alter von 6 Jahren, Symkevi® (Tezacaftor/Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor [Kalydeco® (127, 128)] (135)) ab einem Alter von 6 Jahren und Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) ab einem Alter von 2 Jahren (136, 137) zur Verfügung.

Seit Juli 2023 ist Orkambi® für Kleinkinder ab einem Alter ab 1 Jahr zugelassen (96). Somit steht zum ersten Mal auch für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren eine kausale Therapie zur Verfügung und ermöglicht dieser Patientenpopulation, früh im Leben eine kausale Therapie zu beginnen.

Bedeutung eines frühzeitigen Therapiebeginns bei CF

Das Vermeiden von Organmanifestationen und die Verlängerung der Lebenserwartung sind die zentralen Ziele einer CF-Therapie. Das Säuglings- und Kleinkindalter stellt die Schwelle zur Erlangung dieser Ziele dar. Gerade in diesem Alter ist es wichtig, klinische Manifestationen der Erkrankung zu vermeiden bzw. deren Progress und die damit einhergehender Verschlechterung der Erkrankung aufzuhalten. Wenn Organmanifestationen durch eine ausbleibende frühzeitige kausale Therapie nicht vermieden oder in ihrer Entwicklung verzögert werden, kann auch eine später einsetzende kausale Therapie, geschweige denn eine symptomatische Therapie, dies nicht revidieren.

Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn der CF-Patienten – im Sinne einer Sekundärprävention – beeinflusst den Krankheitsverlauf günstig, da die Ausbildung pathologischer Veränderungen bzw. irreversibler Organschäden, z. B. an der Lunge und Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen vermieden und die Krankheitsprogression verlangsamt wird (34, 39, 138). Insbesondere den frühen Lebensjahren bzw. sogar

Lebensmonaten – der bezüglich einiger CF-Symptome sogenannten „stillen Jahre“ – in denen strukturelle Organschädigungen symptomatisch noch unbemerkt bleiben können, kommt dabei eine besondere Bedeutung zu (139). Es wird bei frühestmöglichem Beginn mit der kausalen Therapie Lumacaftor/Ivacaftor im hier relevanten Anwendungsgebiet möglich, lebensverkürzende irreversible Organschäden bzw. Komplikationen, wie pulmonale Exazerbationen, strukturelle Lungenveränderungen oder Pankreasinsuffizienz zu verhindern oder zumindest deutlich hinauszuzögern (34, 138). Auf diese klinischen Aspekte wurde bereits in Abschnitt 3.2.1 eingegangen.

Mittlerweile sind bestimmte *CFTR*-Modulatoren bereits für sehr junge CF-Patienten zugelassen, beispielsweise Ivacaftor für CF-Patienten mit spezifischen Mutationen ab 4 Monaten. Ein möglichst früher Therapiebeginn wird auch in aktuellen Leitlinien empfohlen. Die European Cystic Fibrosis Society betont die Notwendigkeit eines möglichst frühen Therapiebeginns aufgrund des Fortschreitens der CF-Organerkrankung, die größtenteils irreversibel ist (140). So wird eine Behandlung bei zugelassenen Mutationen bereits für Säuglinge ab 4 Monaten empfohlen (140). In der deutschen S3-Leitlinie (2020) „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“ für Patienten mit Gating-Mutationen im *CFTR*-Gen wird die Behandlung mit Ivacaftor ab 12 Monaten empfohlen (95). Hierbei sei erwähnt, dass die Leitlinien im Vergleich zur Zulassung meist verzögert aktualisiert werden. Zudem unterstreicht der G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren zu *CFTR*-Modulatoren in der Behandlung der CF die Notwendigkeit einer frühen Intervention bereits ab dem Säuglingsalter durch die Anerkennung des Kontinuums des Krankheitsverlauf, bedingt durch identische pathophysiologische Hintergründe („Störung im Chlorid-Kanal“) (141-146).

Da ein früher Therapiebeginn eine frühe Diagnose voraussetzt, ist in dem Zusammenhang besonders die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01. September 2016 hervorzuheben (147). Im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Lumacaftor/Ivacaftor bringt das Neugeborenen-Screening zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten durch die Möglichkeit einer früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität mit sich. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil aufweisen (148-152). Insbesondere für die schwer erkrankten Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt.

Der G-BA hat vor dem Hintergrund des progressiven Krankheitsverlaufs bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind und mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt werden, die besondere Bedeutung der Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung als Therapieziel anerkannt (153). Auch in der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet der CF-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren,

die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind (Erstbewertung 2019) hat der G-BA in Übereinstimmung mit den Expertenmeinungen – die diesen Sachverhalt in der Anhörung stark betont hatten – durch die Anerkennung des Lung Clearance Index (LCI)_{2.5} als patientenrelevanten Parameter für frühe Veränderungen an der Lunge den besonderen Stellenwert des frühen Behandlungsbeginns anerkannt (98). Außerdem hat der G-BA aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs für den *CFTR*-Modulator Ivacaftor bereits für CF-Patienten ab 4 Monaten einen Zusatznutzen ausgesprochen und damit dem frühestmöglichen Behandlungsbeginn besondere Bedeutung zugesprochen (145).

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zum Verfahren 2021-10-01-D-733 (Lumacaftor/Ivacaftor [Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen, 2 bis 5 Jahre]) betonten Experten der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. (AGAM)/Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e. V./Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP) die Notwendigkeit eines möglichst frühen Behandlungsbeginns, gerade bei Kleinkindern mit der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen: „[...] die homozygote $\Delta F508$ bringt obligat eine klassische Verlaufsform mit sich, wo bereits im Säuglingsalter Symptome auftreten. [...] Was im Vorschulalter verlorengelassen, kann der überwiegende Teil der Kinder nicht aufholen. Das ist ein starkes Argument für ein frühzeitiges Eingreifen insbesondere im Zusammenhang mit der Lungenfunktion“ (154).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Lumacaftor/Ivacaftor

Die Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor ist die erste kausale Therapie für Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Durch die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor werden sowohl die Anzahl als auch die Offenwahrscheinlichkeit der *CFTR*-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, einer Verbesserung des Flüssigkeitshaushaltes in den betroffenen Organen und damit zu einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus. Somit adressiert Lumacaftor/Ivacaftor den therapeutischen Bedarf dieser sehr jungen Patientenpopulation.

Zu den für Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation ab 2 Jahren bereits nachgewiesenen positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor, die zur Feststellung eines beträchtlichen (Patienten ab 12 Jahren (4)) bzw. nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens (Patienten von 6 bis 11 Jahren (5) und von 2 bis 5 Jahren (6, 7)) durch den G-BA geführt haben, kommen durch die Indikationserweiterung für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren zusätzliche positive Effekte hinzu: Durch den noch früheren Behandlungsbeginn können die Lebensqualität, der Krankheitsverlauf und die Lebenserwartung weiter verbessert werden. Durch die frühzeitige Vermeidung der Pankreasinsuffizienz und damit Verbesserung der Ernährungssituation werden Gedeihstörungen gemildert (und im weiteren Verlauf sogar verhindert), was sich wiederum zusätzlich positiv auf die Gesamtentwicklung und auf die Lungenfunktion auswirkt. Außerdem wird das Auftreten irreversibler Schädigungen insbesondere der kleinen Atemwege verhindert bzw. wesentlich hinausgezögert, sodass die

Lungenfunktion insgesamt besser ist und länger erhalten bleibt als bei Patienten im Indikationsgebiet, die die kausale Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor nicht erhalten. So kann Lumacaftor/Ivacaftor als zielgerichtete, kausale Therapieoption bei den Patienten ab 1 Jahr die wichtigsten Therapieziele in der Indikation CF deutlich besser adressieren, als dies BSC vermag. Es ist anzunehmen, dass die möglichst frühe Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor letztlich eine wesentliche Verlängerung der Lebenserwartung der Patienten zur Folge hat, wie Modellierungen des Krankheitsverlaufs vermuten lassen. Darauf wird im Folgenden weiter eingegangen.

Aus dem Versorgungsalltag liegen inzwischen zahlreiche Daten über die Anwendung des *CFTR*-Modulators Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten vor, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Der Großteil der publizierten Daten bezieht sich nachvollziehbarer Weise auf Patienten ab 12 Jahren, für die das Kombinationspräparat aus Lumacaftor/Ivacaftor bereits seit 2015 zugelassen ist. Für die Patientenpopulation ab 2 Jahren liegen die finalen Ergebnisse einer Post Authorization Safety Study (PASS, Studie VX14-809-108) vor. Hierzu konnten im Jahr 2020 Daten aus dem US CFFPR von 1.739 Patienten ab 2 Jahren über ein Jahr Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor mit denen von 2.092 Patienten ohne Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor (Behandlung mit BSC) unter Alltagsbedingungen verglichen werden (155). Im Ergebnis zeigt sich eine sehr gute, mit BSC vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor in der Gesamtpopulation (alle Altersgruppen) sowie Vorteile hinsichtlich der Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen. Die Rate an CF-Komplikationen erwies sich als nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen über ein Jahr Beobachtungszeit (155). Da die Daten aus dem US CFFPR entstammen, kann hier von mit Deutschland sehr gut vergleichbaren Behandlungsstandards ausgegangen werden, sodass diese Ergebnisse damit auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind. Die Ergebnisse der Studie VX14-809-108 aus dem Versorgungsalltag bestätigen die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) VX16-809-121, in welcher für die Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen Lumacaftor/Ivacaftor mit BSC verglichen wurde (156).

Eine Modellierung zur Mortalität von Rubin et al. (2019), die sowohl auf Studiendaten mit Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten beruht, zeigt, dass die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Anhand der Modellierung kann verdeutlicht werden, dass je früher im Leben eines CF-Patienten eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wird, desto größer ist der resultierende Zugewinn an Lebenszeit (157). Eine aktuelle Modifikation des Modells von Rubin et al. (2019) ermöglicht, Schätzwerte für CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren zu ermitteln. Das modifizierte Modell bezieht eine geschätzte mediane Überlebenszeit von 39,9 Jahren für alle lediglich mit BSC behandelten CF-Patienten mit ein (Schätzwert mittels parametrischem Gompertz-Modell auf Basis der Registerdaten des Jahres 2013 (158)) (159). Dem Originalmodell von Rubin et al. (2019) wurden die analogen US-Daten zugrunde gelegt (157). Für Patienten mit einem Beginn ihrer Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung ab dem 2. Lebensjahr ergibt das modifizierte Modell im Vergleich zu BSC einen geschätzten Zugewinn

von ca. 30,0 Lebensjahren (lebenslange Behandlung bei angenommener Therapiepersistenz von 100%) (159).

Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem 2. Lebensjahr **weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts** für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns. Dies wird besonders deutlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass dieser Modellierung ein Vergleichswert für die zu erwartende mediane Lebenszeit bei Behandlung mit BSC alleine (d. h. der zVT) ein Schätzwert – auf Basis von Daten des irischen CF-Registers – von lediglich 39,9 Jahren zugrunde liegt (159). Im aktuellen Report schätzt das irische CF-Register, dass heute geborene Patienten mit CF eine Lebenserwartung von mindestens 51 Jahren haben, wobei potentielle Vorteile einer verbesserten CF-Versorgung bei dieser Schätzung nicht berücksichtigt wurden (160). Aufgrund von Fortschritten in den Therapien ist davon auszugehen, dass die Lebenserwartung von CF-Patienten in Zukunft weiter steigen wird. Eine wichtige Voraussetzung hierfür ist der frühestmögliche Einsatz einer kausalen Therapie. Diese Annahme wird zum einen gestützt durch Daten aus dem US CFFPR, die den Nutzen von Ivacaftor für den Erhalt der Lungenfunktion und für die Verringerung von pulmonalen Exazerbationen belegen, wenn die Therapie früh im Leben eingeleitet wird (132, 133), und zum anderen durch die Modellierung zur Mortalität von Rubin et al. (2019), die verdeutlicht, dass je früher im Leben eines CF-Patienten eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wird, desto größer der resultierende Zugewinn an Lebenszeit ist (157).

Auch eine weitere Modellrechnung veranschaulicht die Bedeutung eines frühen Behandlungsbeginns: in diesem Modell konnte gezeigt werden, dass bereits ein um beispielsweise zehn Jahre früherer Therapiebeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor (mit 8 statt mit 18 Jahren) bei Annahme eines über die Zeit konstanten positiven Therapieeffekts von Lumacaftor/Ivacaftor zu einem erheblichen Gewinn an Lebenserwartung führt (161). Für dieses Modell wurde ein Behandlungsbeginn im Alter von 8 Jahren (bei noch nicht reduzierter Lungenfunktion gemessen mittels $FEV_1\%$ – hier 100,4% (162)) einem Behandlungsbeginn mit 18 Jahren (und dem dann bereits sehr ausgeprägten FEV_1 -Abfall im Vergleich zu Gesunden – hier 75,5% (162)) gegenüber gestellt. Dabei wurde angenommen, dass die kritische Grenze für das Überleben einem $FEV_1\%$ von 30% entspricht – ein Schwellenwert, ab dem die Lebensqualität der Patienten bereits sehr stark reduziert ist und auch häufig lebensbedrohliche Zustände resultieren – und dass der altersbezogene FEV_1 -Abfall unter einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation pro Jahr 1,33% beträgt (ermittelt aus der Langzeitverlängerungsstudie PROGRESS (163)). Nimmt man diesen Wert über die Lebenszeit als konstant an, so führt der um 10 Jahre frühere Behandlungsbeginn bei lebenslanger Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu einer extrapolierten mittleren Verlängerung um 8,7 Jahre, bis die kritische Grenze der Lungenfunktion (hier mit 30% angenommen) erreicht wird (161). Es ist anzunehmen, dass ein noch früherer Therapiebeginn zu einer weiteren Erhöhung der Lebenserwartung führt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es vor der Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, keine kausale Therapieoption für diese Patientengruppe gab. Daten von Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, zeigen deutliche Verbesserungen unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor hinsichtlich der exokrinen Pankreasfunktion sowie im LCI und in den MRT-Scores unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor nach 48 Wochen Behandlungsdauer (164); diese Verbesserungen waren auch nach 96 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in der zugehörigen Langzeitstudie zu beobachten (73, 74).

Mit der Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, gibt es zum ersten Mal für diese Patientenpopulation eine effektive kausale Therapie, mit der bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung die Prognose sowie die Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessert wird. In diesem jungen Alter sind zwar unter Umständen noch nicht alle klinischen Manifestationen der Erkrankung so stark ausgeprägt wie bei älteren CF-Patienten, diese werden aber unweigerlich aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung auftreten. Durch einen frühzeitigen Therapiebeginn kann Lumacaftor/Ivacaftor als zielgerichtete, kausale Therapie die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten nachhaltig positiv beeinflussen und den Krankheitsverlauf durch eine deutliche Verlangsamung der Progression modifizieren. Somit adressiert Lumacaftor/Ivacaftor den therapeutischen Bedarf, CF-Patienten möglichst frühzeitig bestmöglich therapieren zu können.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Eine detaillierte Angabe zur Prävalenz der CF in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose entnehmen (2). Das deutsche Mukoviszidose-Register wurde bereits als valide Quelle in zahlreichen Nutzenbewertungen zu *CFTR*-Modulatoren vom G-BA anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen (4-7, 165-168). Der aktuelle Berichtsband (2) wurde daher für das vorliegende Dossier herangezogen.

Mit der Angabe basierend auf den Daten des Jahres 2021 (2) liegt mit der Zahl von 6.776 registrierten Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband 2021) eine

verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenzangabe vor. Es handelt sich dabei um die Punktprävalenz für das Jahr 2021 (2).

Die Inzidenz der CF ist regional deutlichen Schwankungen unterworfen, da eine Abhängigkeit der Häufigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit besteht. Generell ist die Inzidenz in Asien und Afrika deutlich niedriger als in Amerika und Europa, da Kaukasier häufiger von der Erkrankung betroffen sind (169). Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder relativ nah beieinander liegen und demgegenüber beispielsweise Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen aufweisen, wohingegen für Irland mit 1:1.353 (0,74%) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird (170, 171). Für Deutschland wird eine Inzidenz von 1:3.300 (ca. 0,3%) angegeben. Bei dieser Angabe handelt es sich jedoch um eine regressionsanalytische Rückrechnung aus den Prävalenzen (170, 171). Daher ist der Angabe der Prävalenz, die für Deutschland direkt aus dem langjährig bestehenden Mukoviszidose-Register stammt, höhere Verlässlichkeit beizumessen.

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

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

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen. Im Ergebnis der Analyse der Angaben für die Berichtsjahre 2015 bis 2021 aus den Berichtsbänden zur Qualitätssicherung Mukoviszidose 2015 bis 2021 (2, 172-175) siehe Tabelle 3-4, ist dennoch ein Trend für eine leicht steigende Prävalenz erkennbar. Für 2022 (erstes Jahr der Vorhersage, da diese Daten noch nicht verfügbar sind) und die auf die Einreichung des Nutzendossiers im Jahre 2023 folgenden vier Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden soll (die Änderungen für die nächsten fünf Jahre sollen angegeben werden, d. h. für 2023 bis 2027), wird von einer leicht steigenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret angenommen, dass die Prävalenz in der Zielpopulation für das kommende Berichtsjahr (d. h. 2022) mit ca. 3,5% pro Jahr leicht ansteigt (234 Patienten pro Jahr (gerundet), ermittelt aus dem Anstieg der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2015 bis 2021 (siehe Tabelle 3-4).

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01. September 2016 (147) hat nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl geführt, da

Patienten dadurch zwar teilweise früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch nicht generell ein Anstieg in den Patientenzahlen aufgetreten ist.

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Angaben in Tabelle 3-4 um die Prävalenz aller CF-Patienten handelt. Im Folgenden wird der Anteil der Patienten in der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet A hergeleitet.

Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2015 bis 2021 (berichtete Werte) und von 2022 bis 2027 (Extrapolation)

Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2015¹ (176)	2016² (162)	2017³ (172)	2018⁴ (173)	2019⁵ (174)	2020⁶ (175)	2021⁷ (2)
Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	5.331	5.720	6.106	6.340	6.463	6.648	6.776
Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2022⁸	2023⁸	2024⁸	2025⁸	2026⁸	2027⁸	-
Geschätzte Gesamtanzahl der CF-Patienten im Register	7.010	7.244	7.478	7.712	7.946	8.180	-
<p>¹ Datenstand zum 28.10.2016; ² Datenstand zum 11.09.2017; ³ Datenstand zum 18.09.2018; ⁴ Datenstand zum 24.09.2019; ⁵ Datenstand zum 10.06.2020; ⁶ Datenstand zum 10.06.2021; ⁷ Datenstand zum 12.07.2022; ⁸ Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2015 bis 2021: Anstieg=234 Patienten/Jahr (gerundet auf ganze Patientenzahl)</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (2, 162, 172-177)</p>							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lumacaftor/Ivacaftor - Anwendungsgebiet A: Behandlung der zystischen Fibrose bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	64	Ca. 50
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Unter den 6.710 genotypisch getesteten Patienten der Qualitätssicherung Mukoviszidose aus dem Berichtsband 2022 („Berichtsjahr 2021“) wurden 3.159 Patienten identifiziert, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind (2). Insgesamt sind 6.776 Patienten im Register bekannt, d. h. nur 66 Patienten sind also entweder nicht genotypisiert worden oder das Ergebnis der Genotypisierung war nicht eindeutig (die Rate der genotypisierten Patienten beträgt damit 99,03% (2)).

Um eine konservative (größtmögliche) Angabe aller für eine Behandlung in Frage kommender Patienten im Indikationsgebiet zu erhalten, wird die Gesamtzahl der Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation um die Patientenanzahl erhöht, die bei vollständiger Genotypisierung zusätzlich mit homozygoter *F508del*-Mutation zu erwarten wären. Für den Anteil der Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation ($3.159/6.710=47,08\%$ (2)) sind dies nach Aufrundung 32 Patienten zusätzlich und damit in der Summe maximal (d. h. konservativ) 3.191 anzunehmende Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation.

Für die Ableitung der Anzahl der CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen wird davon ausgegangen, dass die Altersverteilung der Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation der aller CF-Patienten entspricht (mit ca. 46,6% der CF-Patienten haben also knapp die Hälfte aller CF-Patienten eine homozygote *F508del*-Mutation (2)). Daher kann die Angabe aus dem Berichtsband zum Anteil der CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren direkt auf die maximale Anzahl der CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation angewendet werden. Der Anteil der CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren kann nur graphisch aus der Darstellung der Altersstruktur im Berichtsband abgelesen werden. Es ergibt sich ein abgelesener Wert von 2,0% (2). Es ergibt

sich daraus eine zu erwartende maximale Anzahl von (aufgerundet) 64 Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation im Alter ab 1 bis <2 Jahren in Deutschland.

Entsprechend bestimmungsgemäßem Gebrauch von Lumacaftor/Ivacaftor wird die Anwendung bei Patienten nach Organtransplantation nicht empfohlen. Bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Zahl der Patienten mit bereits vorgenommener Organtransplantation äußerst gering ist. Da insgesamt zur Ableitung der Patientenzahl in der Zielpopulation ein konservativer Ansatz gewählt werden sollte, wird im Folgenden keine Reduktion der zu erwartenden Patientenzahl in Deutschland im Anwendungsgebiet A durch mögliche Transplantationen vorgenommen. Die dadurch entstehende Überschätzung der Patientenzahl wird als vernachlässigbar eingeschätzt.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuell verfügbaren Angabe 84.270.625 Einwohner (178). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 73.294.000 Versicherte (179).

Es kann die Annahme getroffen werden, dass sich die Altersverteilung für alle Einwohner Deutschlands nicht relevant von der Altersverteilung der gesetzlich krankenversicherten Einwohner unterscheidet (da knapp 87% aller Einwohner entweder selbst gesetzlich krankenversichert sind oder es sich um mitversicherte Angehörige handelt (179)). Diese Annahme ist erforderlich, da eine bezüglich des benötigten Altersbereichs detaillierte Altersverteilung der Patienten im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht öffentlich zugänglich ist. Demzufolge kann der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten (86,97%) direkt auf die Anzahl der CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation angewandt werden, um daraus den Anteil der Patienten im Indikationsgebiet zu erhalten, die für den Bereich der GKV zu erwarten sind. Es ergeben sich damit im Indikationsgebiet maximal 53 Patienten (aufgerundet), die im Bereich der GKV zu erwarten sind. Der Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl der CF-Patienten im Register (2)	6.776
2	Anzahl genotypisierter CF-Patienten (2) Anteil genotypisierter Patienten: $6.710/6.776=99,03\%$	6.710
3	Anzahl der CF-Patienten, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind (2)	3.159
4	Hochgerechnete zu erwartende Anzahl an CF-Patienten mit homozygoter <i>F508del</i> -Mutation, falls alle genotypisiert wären: $3.159/0,9903=3.191$	3.191 ^a
5	Anteil aller CF-Patienten, im Alter ab 1 bis <2 Jahren: 2,0% (Angabe aus dem Register (2), Wert aus Abbildung 3 abgelesen). Damit ist die Anzahl der CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, mit homozygoter <i>F508del</i> -Mutation: $3.191 \times 0,020=64^b$	64 ^a
6	Bevölkerungsstand Deutschland (letzte verfügbare Angabe 30.09.2022 (178))	84.270.625
7	Anzahl der GKV-Versicherten inkl. mitversicherter Angehöriger (Stand Juni 2022) (179)	73.294.000
8	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger (179) an der Gesamtbevölkerung (178))	86,97%
9	Anzahl GKV-versicherter CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation sind (bei 87,17% GKV-Versicherten: $64 \times 0,8717=53^c$)	53 ^a
<p>a: Auf die nächsthöhere ganze Patientenzahl aufgerundet.</p> <p>b: Da ca. 46,6% aller CF-Patienten in Deutschland eine homozygote <i>F508del</i>-Mutation aufweisen (2), wurde für diesen Rechenschritt davon ausgegangen, dass die Altersverteilung der Patienten mit homozygoter <i>F508del</i>-Mutation der Altersverteilung aller Patienten im Register entspricht.</p> <p>c: Altersverteilung für Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherte als identisch angenommen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 177-179)</p>		

Die Angaben in Tabelle 3-6 sind jeweils exakt bekannte CF-Patientenzahlen aus dem deutschen Mukoviszidose-Register bzw. konservative Abschätzungen im Sinne eines größtmöglichen Wertes aus den verfügbaren Angaben des Registers. Dies wurde dadurch erreicht, dass jeweils die größtmögliche Anzahl einbezogen wurde. Zusätzlich wird der Ansatz dadurch konservativ (im Sinne der größten Patientenzahl), dass bei den Patientenzahlen immer auf volle Patientenzahlen aufgerundet wurde, auch wenn laut mathematischen Rundungsregeln eine Abrundung möglich gewesen wäre. Aufgrund von bestehenden Unsicherheiten wird die Patientenzahl im folgenden Schritt geschätzt.

Die Berechnungen der Patientenzahlen sind zur leichteren Nachvollziehbarkeit in einer Excel-Datei dargestellt (177).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lumacaftor/Ivacaftor – Anwendungsgebiet A: Behandlung der zystischen Fibrose bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	Nicht quantifizierbar	Ca. 50
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Es ist damit zu rechnen, dass alle CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, von einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor profitieren werden. Aufgrund von bestehenden Unsicherheiten wird von ca. 50 Patienten im Bereich der GKV ausgegangen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

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

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

Die Berechnungen zur Epidemiologie wurden in Excel durchgeführt (177).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk D, Schubert-Zsilavec M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8(6):691-708.
2. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022.

3. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014;13(4):403-9.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf. [Zugriff am: 10.04.2023]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2-5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis 5 Jahre). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5336/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
8. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
9. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9678):1891-904.
10. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*. 2008(3):91-120.
11. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med*. 2007;58:157-70.
12. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.). *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2008. S. 593-604.
13. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature*. 1993;362(6416):160-4.
14. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respiratory care*. 2009;54(5):595-605.

15. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13(6):529-36.
16. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*. 2008;149(6):2790-7.
17. Chen H, Ruan YC, Xu WM, Chen J, Chan HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Human reproduction update*. 2012;18(6):703-13.
18. Stuppia L, Antonucci I, Binni F, Brandi A, Grifone N, Colosimo A, et al. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *European journal of human genetics : EJHG*. 2005;13(8):959-64.
19. Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB Statistics. 2023. Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 17.04.2023]
20. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). List of current CFTR2 variants. 2023. Verfügbar unter: https://cfr2.org/mutations_history. [Zugriff am: 17.04.2023]
21. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10059):2519-31.
22. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2014;52:47-57.
23. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67(2):117-33.
24. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):158-63.
25. Kim SJ, Skach WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Front Pharmacol*. 2012;3:201.
26. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9370):1671-6.
27. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1441-7.
28. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg.). *Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)* 2000. S. 173-94.
29. Johansen HK, Nir M, Hoiby N, Koch C, Schwartz M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8742):631-4.
30. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(6):387-95.
31. 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.
32. Hauber HP, Reinhardt D, Pforte A. Epidemiologie der CF-Erkrankung. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M (Hrsg.). *Cystische Fibrose 2001*. S. 255-61.
33. MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):233-41.
34. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early

- treatment. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2016;15(2):147-57.
35. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):69-74.
 36. Thavamani A, Umapathi KK, Kutney K, Sferra TJ, Sankararaman S. Cystic fibrosis-related liver disease is an independent risk factor for mortality and increased health care resource utilization in hospitalized pediatric patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(7):1717-25.
 37. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):263-77.
 38. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(4):808-12.e1.
 39. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13.
 40. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):161-6.
 41. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(3):578-85.
 42. Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, Bush A, Chudleigh J, Lum S, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax*. 2012;67(10):874-81.
 43. Abu-El-Haija M, Ramachandran S, Meyerholz DK, Abu-El-Haija M, Griffin M, Giriappa RL, et al. Pancreatic damage in fetal and newborn cystic fibrosis pigs involves the activation of inflammatory and remodeling pathways. *The American journal of pathology*. 2012;181(2):499-507.
 44. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(12):1567-75.
 45. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr*. 2009;155(5):623-8 e1.
 46. Rayment JH, Asfour F, Rosenfeld M, Higgins M, Liu L, Mascia M, et al. A Phase 3, Open-Label Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Children 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022.
 47. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29(2):138-42.
 48. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2017;16 Suppl 2:S70-s8.
 49. Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Qjm*. 2009;102(11):793-8.

50. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg.* 2012;47(4):772-81.
51. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clinics in chest medicine.* 2007;28(2):279-88.
52. van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(3):265-70.
53. Green MR, Buchanan E, Weaver LT. Nutritional management of the infant with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1995;72(5):452-6.
54. Bresnick K, Arteaga-Solis E, Millar SJ, Laird G, LeCamus C. Burden of cystic fibrosis in children <12 years of age prior to the introduction of CFTR modulator therapies. *BMJ open respiratory research.* 2021;8(1).
55. Leutz-Schmidt P, Eichinger M, Sommerburg O, Stahl M, Triphan SMF, Gehlen S, et al. [Magnetic resonance imaging of the lungs in cystic fibrosis]. *Radiologe.* 2020;60(9):813-22. Magnetresonanztomographie der Lunge bei Mukoviszidose.
56. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine.* 2013;368(21):1963-70.
57. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, (Hrsg.). *Pädiatrie - 4. Auflage. XVIII Krankheiten der Atmungsorgane.* 158: Zystische Fibrose (Mukoviszidose). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
58. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology.* 1999;30(5):1151-8.
59. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2021. 2022. Verfügbar unter: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. [Zugriff am: 17.04.2023]
60. 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.
61. Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, Viscovo S, Scotto R, Ferrari S, et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial. *PloS one.* 2014;9(2):e87796.
62. Madan JC. Neonatal Gastrointestinal and Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis: Potential Interactions and Implications for Systemic Health. *Clin Ther.* 2016;38(4):740-6.
63. Hoen AG, Li J, Moulton LA, O'Toole GA, Housman ML, Koestler DC, et al. Associations between Gut Microbial Colonization in Early Life and Respiratory Outcomes in Cystic Fibrosis. *J Pediatr.* 2015;167(1):138-47.e1-3.
64. 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.
65. 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.
66. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis:

- analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr.* 2000;137(3):374-80.
67. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet (London, England).* 1993;341(8852):1065-9.
 68. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax.* 2012;67(6):509-16.
 69. 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.
 70. Wielputz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsching E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):956-65.
 71. Wielputz MO, von Stackelberg O, Stahl M, Jobst BJ, Eichinger M, Puderbach MU, et al. Multicentre standardisation of chest MRI as radiation-free outcome measure of lung disease in young children with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2018;17(4):518-27.
 72. Thursfield R, Bush A, Alton E, Davies J. S82 Airway Inflammation is Present by 4 Months in CF Infants Diagnosed on Newborn Screening. *Thorax.* 2012;67(Suppl 2):A40-A1.
 73. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Nährlich L, Kopp M, et al. Oral presentation: Long-term efficacy of lumacaftor/ivacaftor in children aged 2 through 5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR-mutation: a phase 2, open-label label extension study- Presented at the 45th Annual European Cystic Fibrosis Conference (ECFS), Rotterdam, The Netherlands, 8-11 June 2022.
 74. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Nährlich L, Kopp M, et al. WS17.02 Long-term efficacy of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in children aged 2 through 5 years with cystic fibrosis (CF) homozygous for the F508del-CFTR mutation (F/F): a phase 2, open-label extension study (abstract). *Journal of Cystic Fibrosis.* 2022;21:S32-S3.
 75. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax.* 2013;68(7):643-51.
 76. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-7.
 77. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):158-64.
 78. 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. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(2):91-100.
 79. 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.
 80. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12 Pt 1):1550-5.

81. 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*. 2012;40(1):61-6.
82. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respiratory care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
83. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(6):442-7.
84. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2010;9(4):250-6.
85. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(8):763-70.
86. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(33-34):564-74.
87. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2006;5(2):71-6.
88. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004;145(3):322-6.
89. Domínguez-Muñoz JE, P DH, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1119-30.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2015 - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.08.2016 B1 - zuletzt geändert am 21. April 2022 - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 22.06.2022 B3 -in Kraft getreten am 23. Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2848/Kinder-RL_2022-04-21_iK-2022-06-23.pdf. [Zugriff am: 08.04.2023]
91. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res*. 1986;20(3):209-13.
92. Sarles J, Barthelémy S, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(2):F118-22.
93. Lazzarotto ES, Vasco JFM, Führ F, Riedi CA, Filho NAR. Systematic review on fecal calprotectin in cystic fibrosis. *Jornal de pediatria*. 2022.
94. Talebi S, Day AS, Khadem Rezaiyan M, Ranjbar G, Zarei M, Safarian M, et al. Fecal Calprotectin and Phenotype Severity in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2022;25(1):1-12.
95. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie.2020.

96. European Medicines Agency (EMA). EPAR Orkambi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
97. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *Bmj*. 2007;335(7632):1255-9.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2-5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
99. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (zystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
100. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
101. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition. 2011.
102. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2018;17(2):153-78.
103. 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.
104. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):921-8.
105. Müller FM, Bend J, Rietschel E. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
106. 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. *J Pediatr*. 2001;139(6):813-20.
107. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD001127.
108. 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.
109. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31:80-8.
110. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(6):567-73.
111. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;303(17):1707-15.

112. Konstan MW, VanDevanter DR, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Morgan WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(12):1167-72.
113. 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.
114. 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.
115. Yi MS, Tsevat J, Wilmott RW, Kotagal UR, Britto MT. The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference? *J Pediatr.* 2004;144(6):711-8.
116. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(1):36-44.
117. 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.
118. Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies - Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2022;42:3-8.
119. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2018;17(2):218-27.
120. Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daines C, Acton JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2005;116(6):1442-50.
121. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162(3):530-5 e1.
122. Psoter KJ, Dickinson KM, Riekert KA, Collaco JM. Early life growth trajectories in cystic fibrosis are associated with lung function at age six. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2023.
123. Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(7):648-55.
124. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):75-81.
125. UK Cystic Fibrosis Registry. 2021 Annual Data Report. Published September 2022. Version 2 2022. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2022-12/CF%20Trust%20Annual%20Data%20Report%202021%20-%20WEB.pdf>. [Zugriff am: 18.04.2023]
126. Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2021 Annual Report - The Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2023. Verfügbar unter:

- <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2021AnnualDataReport.pdf>. [Zugriff am: 18.04.2023]
127. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand der Information: April 2022.
 128. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg Filmtabletten - Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2022.
 129. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;73(8):731-40.
 130. Higgins M, Volkova N, Moy K, Marshall BC, Bilton D. Real-World Outcomes Among Patients with Cystic Fibrosis Treated with Ivacaftor: 2012-2016 Experience. *Pulmonary therapy*. 2020;6(1):141-9.
 131. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2020;19(1):68-79.
 132. Merlo C, McGarry LJ, Thorat T, Nguyen C, DerSarkissian M, Muthukumar A, et al. WS17.03 Initiating ivacaftor (IVA) at younger vs older ages improves pulmonary outcomes in people with cystic fibrosis (pwCF): a long-term real-world study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21:S33-S4.
 133. Merlo C, McGarry LJ, Thorat T, Nguyen C, DerSarkissian M, Muthukumar A, et al. Oral presentation: Initiating Ivacaftor (IVA) at Younger vs Older Ages Improves Pulmonary Outcomes in People With Cystic Fibrosis (pwCF): A Long-Term Real-World Study. Presented at the 45th European Cystic Fibrosis Conference (ECFS), 8-11 June 2022, Rotterdam, the Netherlands 2022.
 134. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten - Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2023.
 135. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten - Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2022.
 136. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® 100 mg/125 mg Granulat im Beutel - Orkambi® 150 mg/188 mg Granulat im Beutel. Stand der Information: November 2021.
 137. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® 100 mg/125 mg Filmtabletten - Orkambi® 200 mg/125 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2021.
 138. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-57.
 139. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):135-40.
 140. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. Article in Press. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022.
 141. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf.
[Zugriff am: 07.04.2023]
142. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 - < 24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf.
[Zugriff am: 07.04.2023]
143. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7153/2020-12-17_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-555_TrG.pdf.
[Zugriff am: 07.04.2023]
144. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.04.2023]
145. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-605_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
146. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, R117H-Mutation). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7551/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-619_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
147. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf.
[Zugriff am: 11.04.2023]

148. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S37-41.
149. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S57-63.
150. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics.* 2012;129(2):e348-55.
151. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the U. K. Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S42-6.
152. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagonne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(5):342-9.
153. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
154. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-733). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Februar 2022. Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-743/2022-02-07_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor-D-733.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
155. Kim C, Tian S, Zahigian R, Elbert A, Charman SC, Carr S, et al. Real-world effects of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in people with cystic fibrosis (pwCF): final results of a long-term safety study using US CF Foundation Patient Registry and UK CF Patient Registry data. *European Respiratory Journal.* 2022;60(suppl 66):712.
156. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) - Modul 4 A - Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2021.
157. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK, et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466618820186.
158. The Cystic Fibrosis Registry of Ireland. 2013 Annual Report. 2015.
159. IQVIA. Analysis of predicted survival in CF patients homozygous for the F508del mutation treated with Orkambi® for Germany, Version 2.0. 2021.
160. The Cystic Fibrosis Registry of Ireland. 2021 Annual Report. 2021. Verfügbar unter: https://pub.flowpaper.com/docs/https://cfri.ie/wp-content/uploads/2023/01/CFRI_2021_Annual_Report.pdf. [Zugriff am: 25.04.2023]

161. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) - Modul 3 A - Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR- Gen sind. 2018.
162. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
163. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(2):107-18.
164. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, et al. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2 through 5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2 Placebo-controlled Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2023.
165. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5745/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.04.2023]
166. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
167. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation). D-585. 18.02.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7320/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.04.2023]
168. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2178/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
169. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/95868/2023. CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and a variation including an extension of indication. Orkambi. 2023.
170. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2011;10 Suppl 2:S7-15.

171. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(5):450-3.
172. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
173. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
174. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
175. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021.
176. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
177. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Berechnungen zur Epidemiologie. 2023.
178. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.09.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 18.04.2023]
179. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF22BUND. Stand: Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf. [Zugriff am: 18.04.2023]

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 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® 75 mg/94 mg) (Orkambi® 100 mg/125 mg) (Orkambi® 150 mg/188 mg)	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> - Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	Oral, 2x täglich einen Beutel Granulat (alle 12 Stunden)	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Best Supportive Care</i> (BSC)	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> - Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	Patientenindividuell		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1)</p>				

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

Behandlungsmodus für das zu bewertende Arzneimittel (Lumacaftor/Ivacaftor):

Entsprechend der deutschen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) zu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) bestehen folgende Anwendungshinweise:

Die empfohlene Dosis für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren beträgt täglich zwei Beutel Granulat (alle 12 Stunden einen Beutel) mit 75 mg Lumacaftor/94 mg Ivacaftor für Kleinkinder mit einem Körpergewicht von 7 bis <9 kg, 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor für Kleinkinder mit einem Körpergewicht von 9 bis <14 kg und 150 mg Lumacaftor/188 mg Ivacaftor für Kleinkinder mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg. Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (1).

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*):

Für die zVT wird die 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 beispielsweise die Viskosität

(Zähigkeit) des Bronchialsekrets. Bronchodilatoren erweitern die Atemwege und entzündungshemmende Präparate helfen bei der Therapie von CF-Patienten mit Asthma. Die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (6% Natriumchlorid [NaCl]) löst den Schleim in den unteren Atemwegen. Keimbesiedelung und Infektionen werden, oft in chronischen Therapieschemata, mit Antibiotika behandelt. Bei vielen CF-Patienten besteht zudem eine Insuffizienz der exokrinen Pankreasfunktion, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Neben den medikamentösen Therapien werden auch physiotherapeutische Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion angewendet. Darüber hinaus wird der Entwicklung von Untergewicht mit hochkalorischer Ernährung vorgebeugt. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden dauerhaft über das ganze Jahr hinweg angewendet. Bei den zuvor genannten Therapieoptionen ist zu beachten, dass manche Medikamente erst ab einem höheren Alter (>2 Jahren) zugelassen sind. Da die BSC patientenindividuell unterschiedlich ist, können in diesem und in den folgenden Abschnitten nur beispielhaft repräsentative Medikamente angegeben werden.

In Tabelle 3-9 sind die in diesem Zusammenhang ausgewählten, repräsentativen Beispiele für die verschiedenen Medikamente aufgeführt, die bei Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden und über eine entsprechende Zulassung in der Indikation CF oder Altersgruppe verfügen.

Tabelle 3-9: Beispiele für Medikamente zur symptomatischen Therapie von Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren (BSC)

Art der Medikation	Wirkstoff
Antibiotika	Colistin
	Tobramycin
Hypertone Kochsalzlösung	Natriumchlorid
Verdauungsenzym	Pankreatin

Tabelle 3-10 zeigt die verschiedenen unterschiedlichen, dauerhaft, täglich und bis zu 365 Tage im Jahr angewendeten Medikamente, die bei Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren eingesetzt werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi (2-5).

Tabelle 3-10: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Medikamente zur symptomatischen Behandlung von Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren (BSC) (repräsentative Beispiele)

Bezeichnung des im Rahmen der bestmöglichen symptomatischen Therapie verwendeten Präparats	Wirkstoff	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus
COLISTIN CF	Colistin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 40-80 mg Colistimethat-Natrium zur Anwendung im Vernebler 2x täglich
Kochsalz 6%	Hypertone Natriumchlorid-Lösung	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z. B. bei Mukoviszidose	2-4x täglich, 4 ml Inhalationslösung
Kreon® für Kinder	Pankreatin	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse	Oral, täglich zu jeder Mahlzeit. Patientenindividuelle Dosierung
GERNEBCIN	Tobramycin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Inhalationslösung, täglich. Patientenindividuelle Dosierung
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2-5)			

Die Angaben und Informationen zu den Medikamenten, die zur Behandlung der CF herangezogen werden, wurden den entsprechenden Fachinformationen bzw. Gebrauchsanweisungen entnommen (2-5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	Oral, 2x täglich einen Beutel Granulat (alle 12 Stunden)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC)			
Colistin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 40-80 mg Colistimethat- Natrium zur Anwendung im Vernebler 2x täglich	365
Hypertone Natriumchlorid- Lösung	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z. B. bei Mukoviszidose	2-4x täglich 4 ml Inhalationslösung	365
Pankreatin	Patienten mit gestörter Funktion der exokrinen Pankreasfunktion, die mit einer Maldigestion einhergeht. Bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse	Oral, täglich zu jeder Mahlzeit. Patientenindividuelle Dosierung	365
Tobramycin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Inhalationslösung, täglich. Patientenindividuelle Dosierung	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1-5)</p>			

Die Informationen zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels sowie der für die zVT beispielhaften Therapien wurden den entsprechenden Fachinformationen und Gebrauchsanweisungen entnommen (1-5).

Die CF ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit chronischen, bei *F508del* homozygoten Patienten schon ab dem sehr frühen Kindesalter manifesten Symptomen und fortschreitenden Organschäden, die bis heute mit keinem bestehenden Therapieansatz heilbar ist. Im Gegensatz zu den bis dato auf dem Markt verfügbaren Medikamenten für Kleinkinder <2 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation (außer Ivacaftor als Monotherapie bei einzelnen anderen Mutationen) setzt Lumacaftor/Ivacaftor an der Ursache der Erkrankung an – dem aufgrund einer Mutation bestehenden Defekt des *CFTR*-Proteins. Somit wird die Erkrankung moduliert und die Funktionsfähigkeit der *CFTR*-Kanalproteine verbessert sowie deren Anzahl erhöht. Dennoch stellt die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor keine Heilung der CF dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime.

Für die zVT wird die jeweilige BSC herangezogen, die sich nicht als einzelnes, jährliches Behandlungsintervall beschreiben lässt, sondern individuell unterschiedlich nach den jeweiligen Bedürfnissen angepasst, verordnet wird. Tabelle 3-11 zeigt die verschiedenen angewendeten Medikamente, die bei Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren symptomorientiert eingesetzt werden, zusammen mit der empfohlenen Behandlungsdauer. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus der jeweiligen Fachinformation stark abweichen. Es bleibt zu beachten, dass es keine einheitliche Definition von BSC gibt bzw. die Operationalisierung individualisiert erfolgt. So führte der G-BA wie folgt aus: „*Da die Best-Supportive-Care-Behandlung der zystischen Fibrose patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt die Best-Supportive-Care-Behandlung sowohl im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Lumacaftor/Ivacaftor als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*“ (6).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® 75 mg/94 mg)	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren und einem Körpergewicht von 7 bis <9 kg, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	365	1 Beutel Granulat à 75 mg Lumacaftor und 94 mg Ivacaftor alle 12 Stunden (150 mg Lumacaftor/188 mg Ivacaftor pro Tag)	365x150 mg Lumacaftor =54,75 g pro Jahr und 365x188 mg Ivacaftor =68,62 g pro Jahr
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® 100 mg/125 mg)	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren und einem Körpergewicht von 9 bis <14 kg, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	365	1 Beutel Granulat à 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor alle 12 Stunden (200 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor pro Tag)	365x200 mg Lumacaftor =73 g pro Jahr und 365x250 mg Ivacaftor =91,25 g pro Jahr
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® 150 mg/188 mg)	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren und einem Körpergewicht von ≥14 kg, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	365	1 Beutel Granulat à 150 mg Lumacaftor und 188 mg Ivacaftor alle 12 Stunden (300 mg Lumacaftor/376 mg Ivacaftor pro Tag)	365x300 mg Lumacaftor =109,50 g pro Jahr und 365x376 mg Ivacaftor =137,24 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht- medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> - Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	Patientenindividuell		
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 Lumacaftor/Ivacaftor ergibt sich aus den Angaben der deutschen SmPC für Orkambi® (1). Als zVT wird BSC herangezogen. Diese richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Daher ist der Jahresdurchschnittsverbrauch für BSC in ihrer Gesamtheit nicht sinnvoll darstellbar. Tabelle 3-13 zeigt die verschiedenen Medikamente, die bei Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren im Rahmen einer BSC eingesetzt werden können, zusammen mit dem entsprechenden Jahresdurchschnittsverbrauch.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer, bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, eingesetzter Medikamente

Bezeichnung des im Rahmen der BSC verwendeten Präparats	Wirkstoff	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
COLISTIN CF	Colistin	365 Tage x1 Mio. I.E.=365 Mio. I.E. pro Jahr (Minimum) und 365 Tage x2 Mio. I.E.=730 Mio. I.E. pro Jahr (Maximum)
Kochsalz 6% Inhalat Pädia®	Natriumchlorid	365 Tage x8 ml=2,92 L pro Jahr (Minimum) und 365 Tage x16 ml=5,84 L pro Jahr (Maximum)
Kreon® für Kinder	Pankreatin	Patientenindividuell
GERNEBCIN	Tobramycin	Patientenindividuell ^a
<p>a: Da die Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht des CF-Patienten variiert, wird der Jahresdurchschnittsverbrauch mit patientenindividuell angegeben (4). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2-5)</p>		

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe wurden entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen entnommen (2-5). Der ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich jeweils aus der Anzahl der Anwendungen pro Jahr multipliziert mit der empfohlenen Dosierung aus den entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® 75 mg/94 mg x 56 Beutel Granulat) (Orkambi® 100 mg/125 mg x 56 Beutel Granulat) (Orkambi® 150 mg/188 mg x 56 Beutel Granulat)	12.025,12 €	10.846,84 € (2,00 ^a ; 1.176,28 ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	Patientenindividuell	Patientenindividuell
a: Pflichtrabatt der Apotheke b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15.04.2023; (7)		

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

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Der Apothekenabgabepreis für Orkambi® einer Packung mit 56 Beutel (4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln) beträgt 12.025,12 € (inklusive 19% MwSt.; auf Basis des Erstattungsbetrags). Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 2,00 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (12% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 1.176,28 € pro Packung. Somit ergeben sich für eine Packung Orkambi® (4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln) Kosten für die GKV in Höhe von 10.864,84 €.

Best Supportive Care (BSC)

Tabelle 3-15 zeigt eine repräsentative Auswahl der Medikamente, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden, zusammen mit den entsprechenden Kosten. Diese wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berechnet als die Apothekenabgabepreise abzüglich der Pflichtrabatte der Apotheken sowie der pharmazeutischen Unternehmer. Es wurde die jeweils wirtschaftlichste Packung herangezogen.

Tabelle 3-15: Kosten repräsentativer, bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, verwendeter Medikamente

Bezeichnung der Therapie	Kosten (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
Colistin (COLISTIN CF, Teva)	894,32 € (56 Flaschen à 80 mg Colistimethat-Natrium entsprechend 1 Mio. I.E.)	850,41 € (2,00 ^a ; 41,91 ^b)
Hypertone Natriumchlorid- Lösung (Kochsalz 6% Inhalat Pädia [®])	44,98 € (60 Ampullen 4 ml à 240 mg)	44,98 €
Tobramycin (GERNEBCIN, Infectopharm)	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Pankreatin (Kreon [®] für Kinder, Viatris)	Patientenindividuell	Patientenindividuell
a: Pflichtrabatt der Apotheke b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Lauer-Taxe (Stand: 15.04.2023); (7)		

BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF (8) sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Dies bestätigen auch die vorliegenden G-BA-Beschlüsse im Anwendungsgebiet der CF, in der die Kosten als patientenindividuell ausgewiesen werden (9-12). Aus diesem Grund werden in diesem Abschnitt zwar die Kosten für einzelne Medikamente, wo möglich, ausgewiesen, für die Darstellung der Jahrestherapiekosten der BSC in Abschnitt 3.3.5 wird jedoch auf Durchschnittskosten bzw. Spannen von Durchschnittskosten aus der Literatur zurückgegriffen, allgemein wird der Darstellung des G-BA als patientenindividuell jedoch gefolgt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) ^a	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	Patientenindividuell		
<p>a: Gemäß Fachinformation werden Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (1). Weder Leberfunktionstest noch Augenuntersuchungen sind zwingend notwendige GKV-Leistungen und werden daher nicht aufgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der SmPC von Orkambi® entnommen (1). Für dieses Produkt fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Die zVT BSC stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann und sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten richtet. Daher können die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die BSC hier und im Folgenden nicht angegeben werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß SmPC fallen für Orkambi® keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	Patientenindividuell	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Stand EBM: 2. Quartal 2023 (13)			

Gemäß SmPC fallen für Orkambi® keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1).

Die zVT BSC, stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann und sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten richtet. Daher können die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die BSC hier und im Folgenden nicht angegeben werden.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® 75 mg/94 mg)	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren und einem Körpergewicht von 7 bis <9 kg, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	141.396,31 €	-	-	141.396,31 €
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® 100 mg/125 mg)	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren und einem Körpergewicht von 9 bis <14 kg, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	141.396,31 €	-	-	141.396,31 €
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® 150 mg/188 mg)	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren und einem Körpergewicht von ≥14 kg, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	141.396,31 €	-	-	141.396,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	Patientenindividuell			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: eigene Berechnung (7)					

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

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. Für die Einschätzung der Kosten der BSC werden daher nicht die in Tabelle 3-15 genannten Kosten einzelner Medikamente herangezogen, sondern es wird auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen.

Aus einer europaweiten Übersichtsarbeit (Datenerhebung 2011 bis 2013) ergeben sich mittlere Jahrestherapiekosten für Arzneimittel speziell für 54 Kinder mit CF aus Deutschland (mittleres Alter 8,7 Jahre) von 10.778 €. Hierbei ist zu beachten, dass dies per Fragebogen erhobene Kosten sind und bei fehlenden Angaben zur Dosis oder Applikationsdauer wurden Annahmen getroffen, die zu den jeweils niedrigsten Kosten führen (14).

In der von Frey et al. (2019) durchgeführten Kohortenstudie wurden Jahrestherapiekosten basierend auf Leistungsdaten einer großen deutschen Krankenkasse ermittelt. Daraus ergaben sich durch CF verursachte direkte medizinische Kosten in Deutschland im Jahr 2016 von durchschnittlich 17.551 € pro Patientenjahr mit einer geschätzten nationalen Krankheitslast von 159 Mio. €. Die Kosten stiegen dabei mit der Schwere der Erkrankung und den damit verbundenen Komplikationen. Von den insgesamt 2.241 analysierten CF-Patienten waren 25% 12 Jahre und jünger. Die Jahrestherapiekosten der Kinder unter 14 Jahren beliefen sich dabei auf durchschnittlich 12.801 €. Bei den hier aufgeführten Kosten ist zu berücksichtigen, dass ein geringer Teil der CF-Patienten bereits mit kausalen Therapien behandelt wurde. Bei den <14-Jährigen ist der Anteil mit 2,7% jedoch so gering, dass die ermittelten Kosten als Schätzer für BSC herangezogen werden können (15).

Neben den Kosten für Medikamente entstehen bei CF-Patienten auch höhere Ausgaben für Krankenhausaufenthalte (häufigere und längere Krankenhausaufenthalte). Laut einer retrospektiven Kohortenstudie von Versicherten mit CF in den USA haben Kinder zwischen 6 und 11 Jahren signifikant größere Gesundheitsausgaben als gesunde Kinder in dem Alter. Konkret wurde gezeigt, dass Kinder mit CF eine 40-fach höhere jährliche Hospitalisierungsrate aufweisen und längere Krankenhausaufenthalte haben. Darüber hinaus wurde für Kinder mit CF eine signifikant höhere jährliche Rate an ambulanten Arztbesuchen ausgewiesen, welche ebenfalls mit Kosten für das Gesundheitswesen einhergeht (16, 17).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulante und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit steht für Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation kein mit Lumacaftor/Ivacaftor vergleichbares, kausal wirksames Arzneimittel zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass sukzessive alle in Frage kommende Patienten behandelt werden könnten.

Kontraindikationen bestehen bei der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor nur bei Überempfindlichkeit gegen die aktiven Substanzen oder deren Trägerstoffe.

In Teil B der Studie VX16-809-122 traten Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Lumacaftor/Ivacaftor über die gesamte Behandlungsdauer von 24 Wochen bei 2,2% der Patienten auf (18). Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag decken sich in etwa mit dieser Häufigkeit an Therapieabbrüchen und lassen vermuten, dass sich diese auch in der zukünftigen Versorgung widerspiegeln werden (19).

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.

Lumacaftor/Ivacaftor besitzt auch in der Langzeitbetrachtung eine sehr gute Sicherheit/Verträglichkeit (19). Dennoch wird der Versorgungsanteil durch einige beobachtete Therapieabbrüche und wegen einer generell nicht vorhandenen 100%-igen Compliance-Rate reduziert sein. Wegen der weiteren Einflüsse des individuellen Zeitpunkts einer Therapieinitiierung und der insgesamt aus diesen Faktoren resultierenden Variabilität der tatsächlichen Arzneimittelkosten wird hier auf die Angabe eines konkreten Betrags für die Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Sämtliche in Abschnitt 3.3 getroffenen Aussagen zu Lumacaftor/Ivacaftor wurden der aktuellen deutschen SmPC zu Orkambi[®] entnommen (1).

Die Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2023) sowie die Fach- und Gebrauchsinformationen der jeweiligen Präparate wurden herangezogen, um folgende Informationen über die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor sowie den Vertretern der BSC zu ermitteln (2-5):

- Behandlungsmodi
- Apothekenabgabepreise, Herstellerabgabepreis und gesetzliche Pflichtrabatte zur Berechnung der Arzneimittelkosten

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Excel (7).

Der Beschreibung der Behandlungskosten von Patienten mit CF liegen Studien zugrunde, die aus einer orientierenden Literatursuche (Stand: April 2023) resultierten.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Orkambi[®] Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
2. Viartis. Fachinformation Kreon[®] für Kinder. Stand der Information: April 2022.
3. Teva GmbH. Fachinformation Colistin CF 1 Million I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler. Stand der Information: Mai 2019.
4. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation zu GERNEBCIN 40 mg/1 ml und GERNEBCIN 80 mg/2 ml. Stand der Information: August 2021.

5. Pädia GmbH. Gebrauchsinformation Kochsalz 6% Inhalat Pädia®. Stand der Information: März 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis 5 Jahre). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8361/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.04.2023]
7. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2023.
8. Baumann U, Stocklossa C, Greiner W, von der Schulenburg JM, von der Hardt H. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2003;2(2):84-90.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf. [Zugriff am: 10.04.2023]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2-5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis 5 Jahre). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5336/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM). Stand: 2. Quartal 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 18.04.2023]
14. Chevreur K, Michel M, Brigham KB, Lopez-Bastida J, Linertova R, Oliva-Moreno J, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis

- in Europe. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2016;17 Suppl 1:7-18.
15. Frey S, Stargardt T, Schneider U, Schreyögg J. The Economic Burden of Cystic Fibrosis in Germany from a Payer Perspective. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(8):1029-39.
 16. Rubin J, Bonafede M, Sikirica S, Limone B, Adolph N, Konstan M. Burden of illness in school-aged patients with cystic fibrosis (CF) in the United States (abstract). Presented at British Thoracic Society Winter Meeting. 2016.
 17. Rubin J, Bonafede M, Sikirica S, Limone B, Adolph N, Konstan M. Burden of illness in school-aged patients with cystic fibrosis in the United States (poster). Presented at British Thoracic Society Winter Meeting. 2016.
 18. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report - Protocol VX16-809-122. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. 2022.
 19. Kim C, Tian S, Zahigian R, Elbert A, Charman SC, Carr S, et al. Real-world effects of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in people with cystic fibrosis (pwCF): final results of a long-term safety study using US CF Foundation Patient Registry and UK CF Patient Registry data. *European Respiratory Journal*. 2022;60(suppl 66):712.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben sind der deutschen SmPC für Orkambi® entnommen (1):

4.1 Anwendungsgebiete

Orkambi® Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 1 Jahr, die homozygot für die *F508del*-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Orkambi® sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen der *F508del*-Mutation auf beiden Allelen des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen.

Dosierung

Tabelle 3-20: Dosierungsempfehlungen für Orkambi® für Patienten ab 1 Jahr

Alter	Gewicht	Stärke	Dosis (alle 12 Stunden)	
			Morgens	Abends
1 bis <2 Jahre	7 kg bis <9 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg	1 Beutel	1 Beutel
	9 kg bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	1 Beutel	1 Beutel
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg	1 Beutel	1 Beutel
2 bis 5 Jahre	<14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	1 Beutel	1 Beutel
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg	1 Beutel	1 Beutel
Ab 6 Jahren	Siehe Fachinformation von Orkambi®-Tabletten für weitere Angaben.			

Mit der Behandlung kann an jedem beliebigen Tag der Woche begonnen werden. Das Arzneimittel sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine fetthaltige Zwischenmahlzeit ist direkt vor oder direkt nach der Dosis einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Vergessene Dosis

Sind seit der ausgelassenen Dosis weniger als 6 Stunden vergangen, sollte die vorgesehene Dosis mit einer fetthaltigen Mahlzeit nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten. Es darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren

Wenn bei Patienten, die aktuell Orkambi® einnehmen, eine Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren begonnen wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings sollte bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung der Behandlung in der ersten Behandlungswoche die Dosis auf einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Behandlungseinleitung bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen

Alter	Gewicht	Stärke	Woche 1 der Behandlung	Ab Woche 2
1 bis <2 Jahre	7 kg bis <9 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg	1 Beutel jeden zweiten Tag, d. h. Tag 1,3,5,7.	Ab Tag 8 sollte die empfohlene Tagesdosis angewendet werden
	9 kg bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg		
2 bis 5 Jahre	<14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg		
Ab 6 Jahren	Siehe Fachinformation von Orkambi®-Tabletten für weitere Angaben.			

Wenn die Behandlung länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, sollte die Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden (siehe Tabelle 3-21). Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

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 empfohlen.

Zur Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Orkambi® nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht in einer reduzierten Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

Alter	Gewicht	Stärke	Mäßig (Child-Pugh-Klasse B)		Stark (Child-Pugh-Klasse C)	
			Morgens	Abends	Morgens	Abends
1 bis <2 Jahre	7 kg bis <9 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen jeden zweiten Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag oder weniger oft*	Keine Dosis
	9 kg bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg				
2 bis 5 Jahre	<14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen jeden zweiten Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag oder weniger oft*	Keine Dosis
	≥ 14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg				

* Das Dosierungsintervall sollte je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi® bei Kindern unter 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der gesamte Inhalt jedes Beutels Granulat ist mit einem Teelöffel (5 ml) einer altersgerechten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und die Mischung ist vollständig zu verzehren. Beispiele für weiche Speisen oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst oder Gemüse, aromatisierter Joghurt, Apfelmus, Wasser, Milch, Muttermilch, Säuglingsnahrung oder Fruchtsaft. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Die Mischung ist nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

CF-Patienten, die heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind

Lumacaftor/Ivacaftor ist nicht wirksam bei CF-Patienten mit der *F508del*-Mutation auf einem Allel plus einem zweiten Allel mit einer Mutation, die voraussichtlich zu einer fehlenden *CFTR*-Produktion führt, oder die *in vitro* auf Ivacaftor nicht anspricht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

CF-Patienten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) im *CFTR*-Gen

Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten untersucht, die eine Gating-Mutation (Klasse III) im *CFTR*-Gen auf einem Allel haben, mit oder ohne *F508del*-Mutation auf dem anderen Allel. Da die Ivacaftor-Exposition bei Gabe in Kombination mit Lumacaftor sehr deutlich reduziert ist, sollte Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Respiratorische Nebenwirkungen

Respiratorische Nebenwirkungen (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe, Bronchospasmus und anormale Atmung) traten bei der Einleitung der Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie häufiger auf. Schwerwiegende respiratorische Ereignisse wurden häufiger bei Patienten mit einem forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde <40 Prozent des Sollwerts (percent predicted FEV₁, ppFEV₁) beobachtet und können zum Absetzen des Arzneimittels führen. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einem ppFEV₁ <40 ist begrenzt und eine zusätzliche Überwachung dieser Patienten wird bei der Einleitung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei einigen Patienten wurde nach Einleitung einer Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie auch eine vorübergehende Abnahme des FEV₁ beobachtet. Zur Aufnahme der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit einer aktuellen pulmonalen Exazerbation liegen keine Erfahrungen vor, und es wird davon abgeraten, eine Behandlung bei Patienten mit Lungenexazerbationen einzuleiten.

Wirkung auf den Blutdruck

Bei einigen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten wurde ein erhöhter Blutdruck beobachtet. Daher sollten bei allen Patienten während der Behandlung regelmäßige Blutdruckkontrollen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung

Anomalien der Leberfunktion, einschließlich fortgeschrittener Lebererkrankung, können bei CF-Patienten vorliegen. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung wurde über eine Verschlechterung der Leberfunktion berichtet. Bei CF-Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose und portaler Hypertonie, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über eine Dekompensation der Leberfunktion, einschließlich Leberversagen mit tödlichem Verlauf, berichtet. Lumacaftor/Ivacaftor sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, und nur dann, wenn der Nutzen voraussichtlich die Risiken überwiegt. Wird Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten angewendet, sind diese nach Behandlungsbeginn engmaschig zu überwachen und die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Hepatobiliäre Nebenwirkungen

Bei CF-Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurden häufig Transaminasenanstiege berichtet. In einigen Fällen ging dieser Anstieg mit einem Anstieg des Gesamtserumbilirubinspiegels einher. Transaminasenanstiege wurden häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei erwachsenen Patienten. In den verschiedenen pädiatrischen Alterskohorten wurden Transaminasenanstiege bei den 2 bis 5 Jahre alten Patienten häufiger beobachtet als bei den 6 bis unter 12-Jährigen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Da ein Zusammenhang mit Leberschäden nicht ausgeschlossen werden kann, werden Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) vor Beginn der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich

empfohlen. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von erhöhten ALT-, AST- oder Bilirubinwerten ist eine engmaschigere Überwachung in Erwägung zu ziehen.

Im Falle deutlich erhöhter ALT- oder AST-Werte mit oder ohne erhöhtem Bilirubin (ALT oder AST >5 x Obergrenze des Normalbereichs [ULN] bzw. ALT oder AST >3 x ULN bei Bilirubin >2 x ULN und/oder klinischer Gelbsucht) ist die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abzusetzen und engmaschige Labortests sind durchzuführen, bis die Abweichungen zurückgehen. Eine gründliche Untersuchung der möglichen Ursachen ist durchzuführen und die Patienten sind engmaschig im Hinblick auf den klinischen Verlauf zu beobachten. Nach erfolgter Normalisierung der erhöhten Transaminasenwerte sind Nutzen und Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung abzuwägen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Substrate

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von empfindlichen CYP3A-Substraten oder CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Hormonale Kontrazeptiva einschließlich oraler, injizierbarer, transdernaler und implantierbarer Formulierungen sind bei Gabe zusammen mit Orkambi[®] nicht als verlässlich wirksame Verhütungsmethode anzusehen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Starke CYP3A-Induktoren

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Daher wird die Gabe zusammen mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Lumacaftor/Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Katarakte

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

Patienten nach Organtransplantation

Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten nach einer Organtransplantation untersucht. Daher wird die Anwendung bei Transplantationspatienten nicht empfohlen. Zu Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auf der Grundlage der Exposition und der angezeigten Dosen wird das Wechselwirkungsprofil für alle Stärken und pharmazeutischen Darreichungsformen als gleich angesehen.

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor und bei Gabe als Monotherapie ist Ivacaftor ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Bei gleichzeitiger Anwendung können andere Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor potentiell beeinflussen; ebenso kann Lumacaftor/Ivacaftor andere Arzneimittel potentiell beeinflussen.

Potentielle Beeinflussung von Lumacaftor/Ivacaftor durch andere Arzneimittel

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, wurde die Lumacaftor-Exposition nicht beeinflusst, hingegen erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 4,3-Fache. Aufgrund des Induktionseffekts von Lumacaftor auf CYP3A im Gleichgewichtszustand (Steady State) liegt die Nettoexposition gegenüber Ivacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit einem CYP3A-Inhibitor voraussichtlich nicht höher als bei Gabe ohne Lumacaftor in einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden, der zugelassenen Dosierung für die Ivacaftor-Monotherapie.

Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn mit der Gabe von CYP3A-Inhibitoren begonnen wird. Wird hingegen mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, ist die Dosis anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Bei Anwendung zusammen mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Inhibitoren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, hatte einen minimalen Einfluss auf die Lumacaftor-Exposition, verringerte jedoch die Ivacaftor-Exposition (AUC) um 57%. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von

Lumacaftor/Ivacaftor mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Bei Anwendung zusammen mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Potentielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Lumacaftor/Ivacaftor

CYP3A-Substrate

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Bei Gabe als Monotherapie ist Ivacaftor ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Der Nettoeffekt der Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung besteht voraussichtlich in einer starken CYP3A-Induktion. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit CYP3A-Substraten die Exposition gegenüber diesen Substraten verringern (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

P-gp-Substrate

Ergebnisse von *In-vitro*-Studien zeigten, dass Lumacaftor das Potential sowohl zur Hemmung als auch zur Induktion von P-gp besitzt. Darüber hinaus ergab eine klinische Studie mit Ivacaftor-Monotherapie, dass Ivacaftor ein schwacher P-gp-Inhibitor ist. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin) die Exposition gegenüber diesen Substraten verändern.

CYP2B6- und CYP2C-Substrate

Die Interaktion mit CYP2B6- und CYP2C-Substraten wurde nicht *in vivo* untersucht. Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen lassen darauf schließen, dass Lumacaftor das Potential zur Induktion von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 besitzt; eine Hemmung von CYP2C8 und CYP2C9 wurde jedoch *in vitro* ebenfalls beobachtet. Darüber hinaus legen *In-vitro*-Studien nahe, dass Ivacaftor CYP2C9 hemmen kann. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor die Exposition gegenüber CYP2C8- und CYP2C9-Substraten verändern (d. h. entweder erhöhen oder verringern), die Exposition gegenüber CYP2C19-Substraten verringern und die Exposition gegenüber CYP2B6-Substraten erheblich verringern.

Potential von Lumacaftor/Ivacaftor zur Interaktion mit Transportern

In-vitro-Versuche zeigen, dass Lumacaftor ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Proteins BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) ist. Die gleichzeitige Anwendung von Orkambi® mit Arzneimitteln, die das Protein BCRP hemmen, kann die Konzentration von Lumacaftor im Plasma erhöhen. Lumacaftor hemmt die Transporter für organische Anionen (OAT) 1 und 3. Lumacaftor und Ivacaftor sind beide Inhibitoren des BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Orkambi® mit Arzneimitteln, die Substrate des OAT1/3- und des BCRP-Transports sind, kann zu einer höheren Plasmakonzentration dieser Arzneimittel führen. Lumacaftor und Ivacaftor sind keine Inhibitoren von OATP1B1, OATP1B3 oder der Transporter für organische Kationen (OCT) 1 und 2. Ivacaftor ist kein Inhibitor von OAT1 und OAT3.

Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die nachgewiesenen oder voraussichtlichen Auswirkungen von Lumacaftor/Ivacaftor auf andere Arzneimittel bzw. die Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Lumacaftor/Ivacaftor sind in Tabelle 3-23 aufgeführt. Die in Tabelle 3-23 aufgeführten Informationen stammen hauptsächlich aus *In-vitro*-Studien. Die in Tabelle 3-23 unter „Klinische Anmerkung“ aufgeführten Empfehlungen basieren auf Wechselwirkungsstudien, klinischer Relevanz oder aufgrund von Ausscheidungswegen vorhergesagten Wechselwirkungen. Wechselwirkungen mit der größten klinischen Relevanz sind zuoberst aufgeführt.

Tabelle 3-23: Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen – Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Begleitarzneimittel mit der höchsten klinischen Relevanz		
Antiallergika:		
Montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ Montelukast Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C8/2C9 durch LUM	Es wird keine Dosisanpassung für Montelukast empfohlen. Eine angemessene klinische Überwachung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lumacaftor/Ivacaftor vorzunehmen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Montelukast reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Fexofenadin	↔ LUM, IVA	
	↑ oder ↓ Fexofenadin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Eine Dosisanpassung von Fexofenadin kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Fexofenadin verändern.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Antibiotika:		
Clarithromycin, Telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Clarithromycin, Telithromycin	Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen, wenn mit der Gabe von Clarithromycin oder Telithromycin begonnen wird.
	↓ Clarithromycin, Telithromycin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Wird mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die Clarithromycin oder Telithromycin einnehmen, ist die Dosis von Lumacaftor/Ivacaftor in der ersten Behandlungswoche auf eine Tablette täglich zu reduzieren. Eine Alternative zu diesen Antibiotika, wie z. B. Azithromycin, ist in Betracht zu ziehen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber Clarithromycin und Telithromycin reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Erythromycin	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Erythromycin	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Erythromycin wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.
	↓ Erythromycin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Eine Alternative zu Erythromycin, wie z. B. Azithromycin, ist in Betracht zu ziehen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Erythromycin reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Antiepileptika:		
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch diese Antiepileptika	
	↓ Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Antiepileptika wird nicht empfohlen. Die Ivacaftor- und Antiepileptika-Expositionen können signifikant verringert sein, was die Wirksamkeit beider Wirkstoffe reduzieren kann.
Antimykotika:		
Itraconazol*, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch diese Antimykotika	Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen, wenn mit der Gabe dieser Antimykotika begonnen wird.
	↓ Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Wird mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die diese Antimykotika einnehmen, ist die Dosis von Lumacaftor/Ivacaftor in der ersten Behandlungswoche auf einen Beutel jeden zweiten Tag zu reduzieren.
	↓ Posaconazol Aufgrund der Induktion von UGT durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Antimykotika wird nicht empfohlen. Die Patienten sollten bezüglich eines Durchbruchs einer Pilzinfektion engmaschig überwacht werden, wenn derartige Arzneimittel erforderlich sind. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber diesen Antimykotika reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Fluconazol	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.
	↓ Fluconazol Aufgrund der Induktion durch LUM; Fluconazol wird vor allem renal in unveränderter Form ausgeschieden; bei starken Induktoren wurde jedoch eine geringfügige Abnahme der Fluconazol-Exposition beobachtet	Eine höhere Dosis von Fluconazol kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Fluconazol reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Antiphlogistika:		
Ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ Ibuprofen Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C8/2C9 durch LUM	Eine höhere Dosis von Ibuprofen kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Ibuprofen reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Arzneimittel gegen Mykobakterien:		
Rifabutin, Rifampicin*, Rifapentin	↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch Arzneimittel gegen Mykobakterien	

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
	↓ Rifabutin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Arzneimitteln gegen Mykobakterien wird nicht empfohlen. Die Ivacaftor-Exposition wird dadurch verringert, was die Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor reduzieren kann. Eine höhere Dosis von Rifabutin kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Rifabutin reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
	↔ Rifampicin, Rifapentin	
Benzodiazepine:		
Midazolam, Triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ Midazolam, Triazolam Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Benzodiazepinen wird nicht empfohlen. Lumacaftor/Ivacaftor wird die Expositionen gegenüber Midazolam und Triazolam reduzieren, was deren Wirksamkeit verringert.
Hormonale Kontrazeptiva:		
Ethinylestradiol, Norethisteron und andere Gestagene	↓ Ethinylestradiol, Norethisteron und andere Gestagene Aufgrund der Induktion von CYP3A/UGT durch LUM	Hormonale Kontrazeptiva einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler und implantierbarer Formulierungen sind bei Gabe zusammen mit Lumacaftor/Ivacaftor nicht als verlässlich wirksame Verhütungsmethode anzusehen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber hormonalen Kontrazeptiva reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Immunsuppressiva:		
Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus (eingesetzt nach Organtransplantation)	↔ LUM, IVA	

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
	↓ Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Immunsuppressiva wird nicht empfohlen. Lumacaftor/Ivacaftor wird die Exposition gegenüber diesen Immunsuppressiva reduzieren, was die Wirksamkeit dieser Immunsuppressiva verringern kann. Die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei organtransplantierten Patienten wurde nicht untersucht.
Protonenpumpenhemmer:		
Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C19 durch LUM	Eine höhere Dosis dieser Protonenpumpenhemmer kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber diesen Protonenpumpenhemmern reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Phytotherapeutika:		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch Johanniskraut	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Johanniskraut wird nicht empfohlen. Die Ivacaftor-Exposition wird dadurch verringert, was die Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor reduzieren kann.
Sonstige Begleitarzneimittel mit klinischer Relevanz		
Antiarrhythmika:		
Digoxin	↔ LUM, IVA	
	↑ oder ↓ Digoxin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Die Serumkonzentration von Digoxin ist zu überwachen und die Dosis zu titrieren, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Digoxin verändern.
Antikoagulantien:		
Dabigatran	↔ LUM, IVA	

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
	↑ oder ↓ Dabigatran Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Eine angemessene klinische Überwachung sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Lumacaftor/Ivacaftor vorgenommen werden. Eine Dosisanpassung von Dabigatran kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Dabigatran verändern.
Warfarin	↔ LUM, IVA	
	↑ oder ↓ Warfarin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von CYP2C9 durch LUM	Die International Normalised Ratio (INR) ist zu überwachen, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Warfarin mit Lumacaftor/Ivacaftor erforderlich ist. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Warfarin verändern.
Antidepressiva:		
Citalopram, Escitalopram, Sertralin	↔ LUM, IVA	
	↓ Citalopram, Escitalopram, Sertralin Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C19 durch LUM	Eine höhere Dosis dieser Antidepressiva kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber diesen Antidepressiva reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Bupropion	↔ LUM, IVA	
	↓ Bupropion Aufgrund der Induktion von CYP2B6 durch LUM	Eine höhere Dosis von Bupropion kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Bupropion reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Systemische Kortikosteroide:		
Methylprednisolon, Prednison	↔ LUM, IVA	
	↓ Methylprednisolon, Prednison Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Eine höhere Dosis dieser systemischen Kortikosteroide kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber Methylprednisolon und Prednison reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.

Arzneimittelklasse des Begleitarszneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
H2-Blocker:		
Ranitidin	↔ LUM, IVA	
	↑ oder ↓ Ranitidin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Eine Dosisanpassung von Ranitidin kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Ranitidin verändern.
Orale Hypoglykämika:		
Repaglinid	↔ LUM, IVA	
	↓ Repaglinid Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C8 durch LUM	Eine höhere Dosis von Repaglinid kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Repaglinid reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.

Hinweis: ↑ = Zunahme, ↓ = Abnahme, ↔ = keine Veränderung; LUM = Lumacaftor; IVA = Ivacaftor.

*Basierend auf klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen. Alle anderen aufgezeigten Wechselwirkungen sind vorhergesagte Wechselwirkungen.

Falsch positive Urintests auf THC

Es liegen Berichte vor, wonach es bei Patienten, die Orkambi® erhalten, zu falsch positiven Ergebnissen bei Urin-Screeningtests auf Tetrahydrocannabinol (THC) kam. Zur Verifizierung der Ergebnisse soll eine alternative Testmethode in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Lumacaftor und Ivacaftor ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, während bei Ivacaftor Wirkungen nur bei mütterseitig toxischen Dosen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden, sofern der klinische Zustand der Mutter keine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erfordert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lumacaftor und/oder Ivacaftor und deren Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Lumacaftor und Ivacaftor in die Milch laktierender weiblicher Ratten übergehen. Daher können Risiken für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor verzichtet werden soll/die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Lumacaftor und/oder Ivacaftor auf die Fertilität beim Menschen vor. Lumacaftor hatte keine Auswirkungen auf Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Ivacaftor, einer der Wirkstoffe von Orkambi[®], hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ivacaftor kann Schwindel verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten, bei denen es bei der Einnahme von Orkambi[®] 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.

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

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

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Zielpopulation.

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:**

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

Beschreibung	Fällig am
<p>Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES])</p> <p>Auf der Grundlage eines vereinbarten Prüfplans soll der Antragsteller eine Langzeitstudie zur Wirksamkeit durchführen, zum Vergleich der Krankheitsprogression bei Kindern mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen und bei Beginn der Orkambi®-Behandlung 1 bis 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer mitgeführten merkmalsgleichen Kohorte von Kindern mit CF, die noch nie mit Orkambi® behandelt wurden, zusätzlich zu einer longitudinalen historischen Kohorte.</p>	<p>Zwischenbericht: Dezember 2022</p> <p>Abschlussbericht: Dezember 2025</p>

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.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in der folgenden Tabelle 3-24. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurde dem Europäische Union (EU)-Risk-Management-Plan für Orkambi® entnommen (2).

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Respiratorische Ereignisse	<p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 der SmPC und im Beipackzettel, Abschnitt 2 (hier werden Hinweise zum zusätzlichen Monitoring von Patienten mit FEV₁<40% gegeben) sowie in Abschnitt 4.8 der SmPC und im Beipackzettel, Abschnitt 4 bereitgestellt.</p> <p>weitere Maßnahmen zur Risikominimierung keine</p>	Durchführung der Studie 124

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen
Wichtige potentielle Risiken		
Katarakt	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 der SmPC und im Abschnitt 2 des Beipackzettels (hier werden Hinweise zur Durchführung von ophthalmologischen Untersuchungen bei pädiatrischen Patienten gegeben) sowie in Abschnitt 5.3 der SmPC bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung keine	Durchführung der Studie 124
Fehlende Informationen		
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.6 der SmPC und in Abschnitt 2 des Beipackzettels gegeben. Darin werden Hinweise zur Anwendung von Orkambi® während der Schwangerschaft und Stillzeit gegeben. Siehe außerdem Abschnitt 5.3 der SmPC. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung keine	keine
Anwendung bei Patienten nach Organtransplantation	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 der SmPC und im Abschnitt 2 des Beipackzettels gegeben, darin wird darauf hingewiesen, dass Orkambi® bei diesen Patienten nicht empfohlen ist. Im Abschnitt 4.5 der SmPC sowie im Abschnitt 2 des Beipackzettels ist eine Liste von Immunsuppressiva gegeben (zur Gabe nach Organtransplantation), deren begleitende Anwendung mit Orkambi® nicht empfohlen ist. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung keine	keine

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der SmPC zu Orkambi[®] (deutsch) (1),
- dem EU-Risk Management-Plan zu Orkambi[®] (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Orkambi[®] Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
2. Vertex Pharmaceuticals. EU Risk Management Plan Lumacaftor/Ivacaftor, Version 11.4. 2023.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			
1.	Genotypisierung	Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, <u>ist</u> das Vorliegen einer der oben aufgeführten Mutationen mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen. (S. 34 der SmPC, Abschnitt 4.2)	ja

2.	Kontrolle der Transaminasenwerte	Es werden bei allen Patienten Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT oder AST) vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich <u>empfohlen</u> . (S. 38 der SmPC, Abschnitt 4.4)	nein
3.	Augenuntersuchung	Katarakte: Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen <u>empfohlen</u> . (S. 38 der SmPC, Abschnitt 4.4)	nein
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
4.	Überprüfung des INR-Wertes	Die International Normalised Ratio (INR) <u>ist</u> zu überwachen, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Warfarin mit Lumacaftor/Ivacaftor erforderlich ist. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Warfarin verändern. (S. 48 der SmPC, Abschnitt 4.5)	nein
Überdosierung			
5.	Überprüfung der Vitalparameter	Bei einer Überdosierung steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen supportiven Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 55 der SmPC, Abschnitt 4.9)	nein
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juli 2023 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen

Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

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

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

2. Quartal 2023 (2).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Orkambi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM). Stand: 2. Quartal 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 18.04.2023]