

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 E

*Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von
2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-
Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel
eine Mutation aufweisen, die nicht den
Minimalfunktions-, Restfunktions- oder Gating-
Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation
auf dem zweiten Allel unbekannt ist*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
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.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	103
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen.....	18
Tabelle 3-2: Asymptomatische und symptomatische Manifestationen der CF.....	21
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare symptomatische Therapien der CF	30
Tabelle 3-4: Anzahl der registrierten CF-Patienten von 2015 bis 2021 (berichtete Werte) und von 2022 bis 2027 (Extrapolation).....	40
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: CF- Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist	44
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-9: Repräsentative Beispiele für Arzneimittel zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten (BSC).....	65
Tabelle 3-10: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der CF (BSC) (repräsentative Beispiele)	66
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr bei repräsentativen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)	68
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Arzneimittel.....	71
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-16: Kosten repräsentativer, bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit CF, verwendeter Arzneimittel	74
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	78
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	78

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	80
Tabelle 3-21: Dosierungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren.....	87
Tabelle 3-22: Dosierungsschema bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren	88
Tabelle 3-23: Anwendungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion.....	90
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)	100
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen	16
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein	19
Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen von CF.....	21
Abbildung 3-4: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) bei F508del/MF, B) bei F508del/andere/unbekannte Mutation.....	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	ATP binding cassette
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate)
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CFLD	Cystic fibrosis liver disease
CFQ	Cystic Fibrosis Questionnaire
CFSPID	CF-Screening positive, inconclusive diagnosis
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CT	Computertomografie
CYP	Cytochrom P450
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
DNase	Desoxyribonuklease
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ECFSR	European Cystic Fibrosis Society Patient Registry
EG	Europäische Gemeinschaft
ELX	Elexacaftor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (forced expiratory volume in 1 second)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (percent predicted forced expiratory volume in 1 second)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
IU	International Unit
IVA	Ivacaftor
LCI	Lung Clearance Index
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MF	Minimalfunktion (minimal function)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid)
MRT	Magnetresonanztomografie
NaCl	Natriumchlorid
NBD	Nukleotid-Bindedomänen
OATP	Organo-Anion-Transporter
PASS	Post Authorization Safety Study
P-gp	P-Glykoprotein
RF	Restfunktion (residual function)
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TEZ	Tezacaftor
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
UK CF Registry	United Kingdom Cystic Fibrosis Registry
ULN	Obere Normgrenze (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Abkürzung	Bedeutung
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.

Die Zulassung durch die Europäische Union (EU) für die Indikationserweiterung der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erfolgte am 22.11.2023, womit die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) festgestellt wurde.

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

Für die Nutzenbewertung wird entsprechend der mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) abgestimmten Aufteilung für die Patienten ab 12 Jahren in die folgenden fünf Anwendungsgebiete unterschieden (2):

- Anwendungsgebiet A: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (minimal function, MF)-Mutation aufweisen (Modul 3 A)
- Anwendungsgebiet B: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Modul 3 B)
- Anwendungsgebiet C: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation¹ aufweisen (Modul 3 C)
- Anwendungsgebiet D: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions (residual function, RF)-Mutation aufweisen (Modul 3 D)
- Anwendungsgebiet E: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Modul 3 E)

Das hier vorliegende Modul 3 E bezieht sich spezifisch auf (Klein-)Kinder mit CF von 2 bis einschließlich 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die weder mit einer Minimalfunktion oder Restfunktion des CFTR-Proteins assoziiert ist noch den Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Anwendungsgebiet E). Diese werden im Folgenden bezeichnet als Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist oder als Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation.

¹ Patienten, die auf dem zweiten Allel eine R117H-Mutation tragen, werden ebenfalls im Anwendungsgebiet C betrachtet.

Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) (3), welches die Umsatzschwelle in Höhe von 30 Millionen Euro gemäß §35a, Absatz 1, Satz 12 überschritten hat.

Zur Darstellung der Evidenz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei den Patienten des Anwendungsgebiets E wird in Modul 4 E dieses Nutzendossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Best Supportive Care (BSC) herangezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA für die Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten ab 12 Jahren hat zum 27.02.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-257) (2). Darin wurde unter anderem die zVT entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt. Für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 für Patienten im Alter ab 12 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation, die auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine Mutation tragen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, BSC als zVT bestimmt. BSC wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet E als zVT herangezogen. 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 diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Im Folgenden wird der Begriff BSC im gesamten Nutzendossier verwendet.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Indikationserweiterung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Anwendungsgebiet E des Nutzendossiers) fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt. Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA im Februar 2020 für Patienten (Alter ab 12 Jahren), die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, festgelegte zVT BSC auch für Patienten von 2 bis 5 Jahren heranzuziehen ist. Zudem wurde BSC im Beschluss des G-BA vom November 2021 bzw. vom August 2022 für Patienten ab 12 Jahren bzw. für Patienten von 6 bis 11 Jahren bestätigt (4, 5). In der Zeit seit dem letzten Beschluss zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (5) wurden keine neuen Therapien im Indikationsgebiet der CF in dem vorliegenden Anwendungsgebiet 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 Informationen zum Anwendungsgebiet von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurden dem European Public Assessment Report (EPAR) (Anlage 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) entnommen (1). Die Angaben zum Status der zu bewertenden Arzneimittel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurden der Homepage der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen (3).

Außerdem wurden die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (2) und die Tragenden Gründe zu früheren Nutzenbewertungen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zitiert (4, 5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-257 – Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Ivacaftor, N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide, tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3_en.pdf. [Zugriff am: 31.07.2023]
4. 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8031/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-689_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.08.2023]
5. 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8720/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-777_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.08.2023]

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 zystische Fibrose (cystic fibrosis, 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). Ursache der Erkrankung ist eine Mutation im CFTR-Gen, die zu einer Fehlfunktion des CFTR-Ionenkanals in Epithelzellen führt. Dadurch kommt es u. a. in Lunge und Pankreas zur Bildung zähflüssiger Sekrete, die zur Funktionseinschränkung bis hin zum Funktionsverlust und letztendlich zu verminderter Lebenserwartung führen (3).

Pathophysiologie der CF

Die CF wird durch Defekte verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen. Das CFTR-Gen codiert ein Protein aus 1.480 Aminosäuren und stellt einen durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) regulierten Chloridionenkanal aus der Klasse der ABC-Transporter dar, der für den Ionenaustausch in der Zellmembran mitverantwortlich ist (4). 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 (5, 6). Das CFTR-Protein ist ein transmembranärer Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (7, 8). 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 Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwegen und Reproduktionsorganen (8, 9).

Normalerweise werden Chlorid- und Bicarbonationen über das CFTR-Kanalprotein aus den Epithelzellen transportiert. Bei CF können kein oder nur wenig Chlorid- und Bicarbonationen aus der Zelle transportiert werden. Dadurch ist außerhalb der Zelle weniger Salz vorhanden und durch den entstehenden osmotischen Druck wird dem Extrazellulärraum Wasser entzogen. Zudem ist der extrazelluläre pH-Wert aufgrund des Fehlens von Bicarbonationen dysreguliert. 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. Ein dünner Flüssigkeitsfilm (airway surface liquid) zwischen der Epitheloberfläche und der Mukusschicht ist für die Flimmerbewegungen der Flimmerhärchen unerlässlich. Nur so kann die Schleimhaut hinreichend vor pathogenen Keimen geschützt werden. 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 (Mukus), der die Funktion der Flimmerhärchen beeinträchtigt und einen Nährboden für die Besiedelung mit pathogenen Keimen bildet. In den Atemwegen bildet der zähe Schleim Pfropfen, die ganze Lungenbereiche von der Luftversorgung abschneiden können 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; zudem kommt es zu strukturellen Defekten der Lunge, die oftmals irreversibel sind (sog. Bronchiektasen). 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 (8, 10).

In Abbildung 3-1 ist schematisch die Kaskade der ablaufenden Prozesse zur Veranschaulichung der Pathophysiologie der CF in den Atemwegen dargestellt.

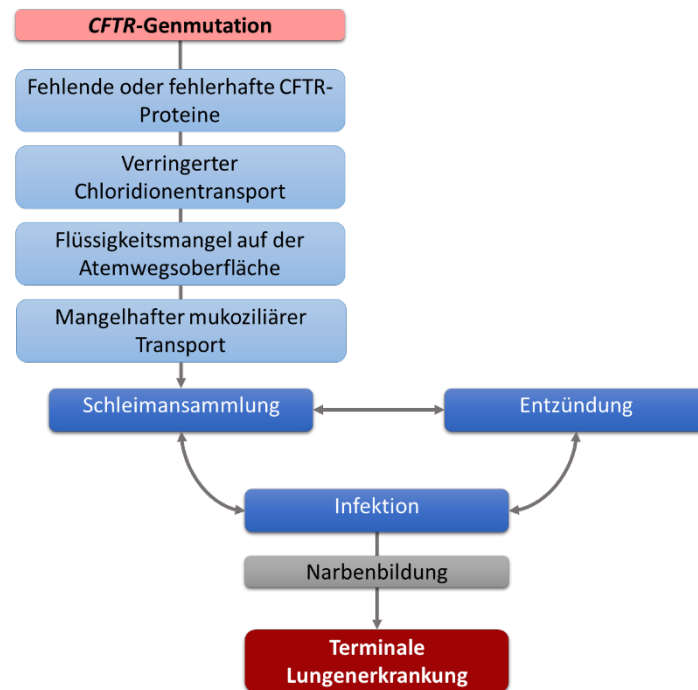


Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen

Quelle: (10).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Gastrointestinaltrakt kommt es durch eine exokrine 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). Bei CF führt der Mangel an CFTR-Funktion in den Ausführungsgängen des exokrinen Pankreas zu einem zähflüssigen, zu sauren Sekret; dadurch fallen die Proteine im Sekret (die Vorstufen der Verdauungsenzyme) in den Pankreasgängen bereits aus, wodurch es zur Verstopfung der Drüsenausführungsgänge und zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz kommt. Dadurch können die für die Verdauung notwendigen Enzyme nicht oder in nur geringen Mengen bereitgestellt werden. Fehlen diese im Darm, werden Nahrungsbestandteile, wie zum Beispiel 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 (8).

Durch die Verstopfung der Pankreasgänge kommt es ferner zu einer chronischen Entzündung des Pankreasgewebes und einem Selbstverdau durch Aktivierung der Verdauungsenzyme im Organ selbst. Diese chronischen Entzündungsprozesse können auch auf die endokrinen Drüsen übergreifen und diese schädigen, sodass sich im Verlauf der Erkrankung ein Diabetes mellitus entwickeln kann (8).

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 (11).

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 (12). 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]) (13), wodurch es zu einer Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) kommt (14).

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2.114 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (15), von denen derzeit 719 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft werden (16). Anhand ihrer Auswirkungen auf die CFTR-Proteinproduktion und -funktion lassen sich die einzelnen Mutationen üblicherweise in sechs verschiedene Mutationsklassen einteilen (17, 18). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I beinhaltet schwerwiegende Mutationen (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), bei denen 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 – Gating-Mutationen genannt – ist die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Kanalproteins verändert. 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 Proteinsynthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Proteinstabilität (Klasse VI) (19). Für Klassifikationssysteme, die sich auf fünf Klassen beschränken, sind die Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit einer schnellen Krankheitsprogression, die Klassen IV-VI mit etwas langsamer progredienter Manifestation assoziiert. In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologischen Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

Art des Mangels	Mutations- klasse (Mutations- beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Ionenkanäle auf der Zelloberfläche	I (R553X, G542X, 1717- 1G→A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, ein Chloridionentransport findet nicht statt
	II (F508del, N1303K, I507del)	CFTR-Protein wird nicht korrekt verarbeitet und transportiert	wenig oder kein CFTR-Protein gelangt an die Zelloberfläche, der Chloridionentransport ist gestört
	V (3849+10 kB C→T)	verringerte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	eine deutlich reduzierte Menge an intaktem CFTR-Protein befindet sich an der Zelloberfläche, ein geringer Chloridionentransport findet statt
	VI (4326delTC, 4279insA)	verringerte Stabilität des CFTR-Proteins	das gebildete CFTR-Protein ist instabil und wird an der Zelloberfläche zu schnell abgebaut
Veränderung der Funktion der CFTR- Ionenkanäle auf der Zelloberfläche	III (G551D, G551S, R117H)	gestörte Regulation und Aktivierung des CFTR- Ionenkanals	die Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, das Chlorid kann nicht korrekt transportiert werden
	IV (R347H, R117H, R334W)	gestörte Ionenleitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	der Chloridionentransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (18, 19)			

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 3-2). Dieses Protein wird bei der Faltung im endoplasmatischen Retikulum nicht weiterverarbeitet, sondern an Ubiquitin gebunden und anschließend durch Proteasen abgebaut. Entsprechend wird die F508del-Mutation in die Klasse II der CFTR-Mutationen eingeordnet (18, 19).

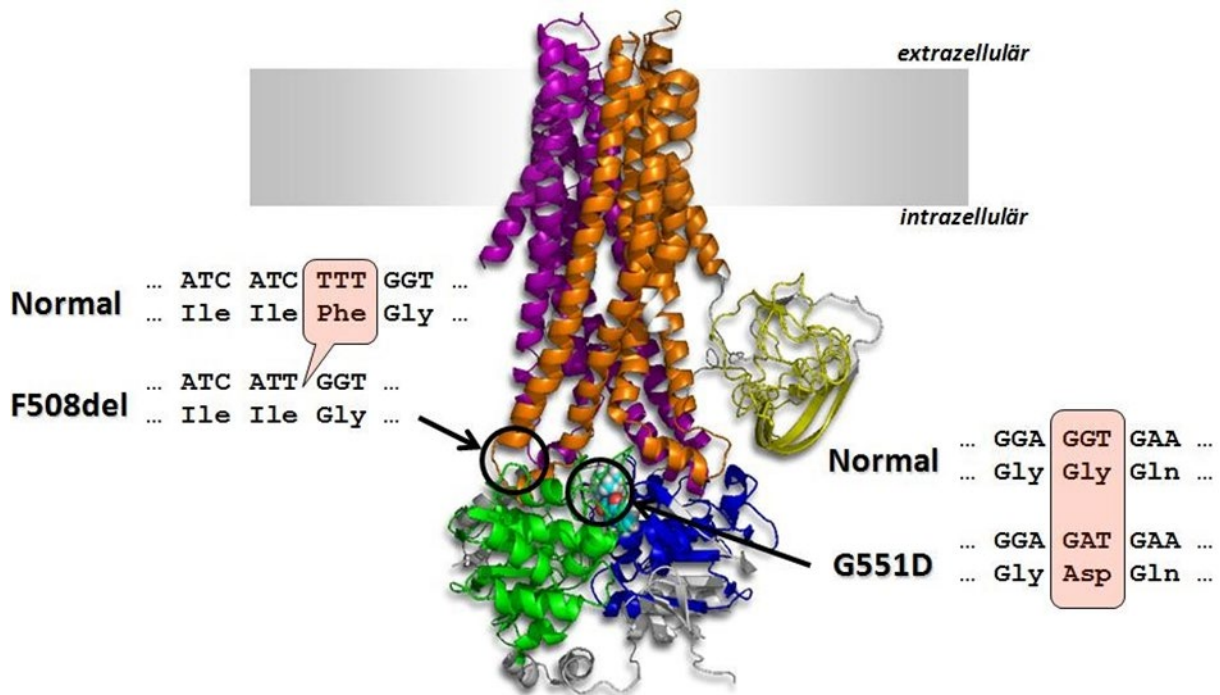


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Mutationen F508del und G551D im CFTR-Protein

Quelle: (20).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Wenn das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch erreicht, ist es eingeschränkt funktionsfähig (18). Letztendlich wird das CFTR-Protein durch die F508del-Mutation 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 (8).

Neben der F508del-Mutation können auf dem zweiten Allel weitere Mutationen wie z. B. eine MF-Mutation, RF-Mutation oder Gating-Mutationen vorliegen. Definiert sind die MF-Mutationen dadurch, dass aufgrund dieser Mutation kein CFTR-Protein gebildet wird (Klasse I, dies trifft auf die überwiegende Anzahl der MF-Mutationen zu) bzw. dass das produzierte Protein eine minimale CFTR-Funktion aufweist, die in vitro nicht auf Ivacaftor, Tezacaftor oder die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor anspricht (21). Die MF-Mutationen, die nicht in die Klasse I fallen, müssen zudem auf Populationsebene Kriterien für eine hohe Krankheitsschwere zeigen: Schweißchlorid-Konzentration >86 mmol/L sowie Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz $>50\%$ (22). RF-Mutationen werden den Klasse IV- oder V-Mutationen zugeordnet. Trotz mutationsbedingter Veränderungen im CFTR-Protein bleibt eine Restfunktion erhalten, sodass ein reduzierter Chloridionentransport stattfinden kann. Ursachen dafür sind eine verringerte Proteinsynthese (aufgrund eines fehlerhaften mRNA-Splittings oder

einer gestörten Proteinreifung), d. h. dass ggf. voll funktionsfähige CFTR-Proteine vorhanden sind, aber in nicht ausreichender Anzahl in der Zellmembran vorliegen oder eine gestörte Proteinfunktion/-struktur, d. h. dass ein verringerter Chloridionentransport durch die ggf. in ausreichender Anzahl vorliegenden CFTR-Proteine stattfindet. Bei Gating-Mutationen, welche den Klasse III-Mutationen zuzuordnen sind, treten Aminosäuresubstitutionen innerhalb der Nukleotid-Bindedomänen (NBD) des CFTR-Proteins auf (23, 24). Bei der Gating-Mutation G551D ist beispielsweise die Aminosäure Glycin (Gly) der NBD durch Asparaginsäure (Asp) ersetzt (siehe Abbildung 3-2). NBD binden und hydrolysieren Adenosintriphosphat (ATP) und ermöglichen damit die Öffnung des CFTR-Ionenkanals für den Transport von Chlorid- und anderen Ionen (24). Aufgrund der Aminosäuresubstitution werden ATP-Bindungsstellen in den NBD und Phosphorylierungsstellen in der regulatorischen Domäne gestört, was einen Verlust der Kanal-Aktivierung durch ATP zur Folge hat (25).

Klinisches Bild der CF unter besonderer Beachtung von (Klein-)Kindern ab einem Alter von 2 Jahren

Die Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp. 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 auftreten. Die Erkrankungsprogression ist dann schnell und führt letztendlich zum frühzeitigen Tod (26).

Betroffene Säuglinge weisen erhöhte Schweißchlorid-Konzentrationen, eine exokrine Pankreasinsuffizienz sowie pulmonale Manifestationen auf (27). Auch Lebererkrankungen (28) sind schon früh präsent und können bereits im Kindesalter eine Lebertransplantation zur Folge haben (29, 30). Die Schädigung des Pankreas schreitet bereits rasant fort und führt unbehandelt im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (31-34). Durch zunehmende Entzündungen und Gewebsschäden im Pankreas kann sich zudem im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (8). Eine eingeschränkte Lungenfunktion und strukturelle Atemwegsschäden können bereits bei Säuglingen im Alter von 3 Monaten gemessen werden (5, 27, 35, 36). Manifestieren sich diese Lungenveränderungen, so können sie mit zunehmendem Alter zu Lungenentzündungen und irreversiblen strukturellen Lungenschäden führen (37, 38).

Die typischen klinischen Organmanifestationen und Symptome von CF sind in Abbildung 3-3 dargestellt.

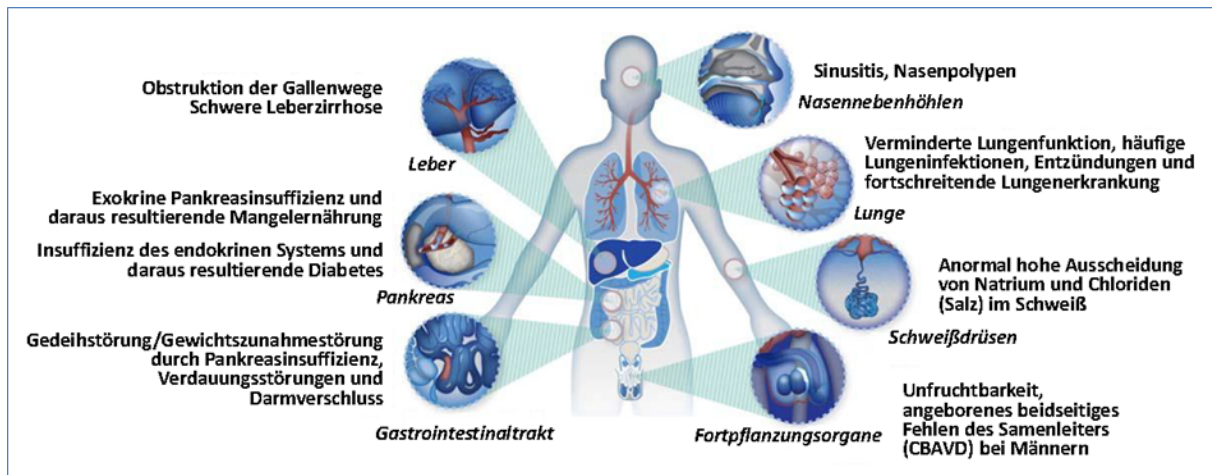


Abbildung 3-3: Klinische Organmanifestationen von CF

Quelle: Eigene Darstellung nach (5).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, so stehen **pulmonale** und **gastrointestinale Komplikationen** generell im Vordergrund des Krankheitsbildes.

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 2- bis 5-Jährigen näher diskutiert.

Tabelle 3-2: Asymptomatische und symptomatische Manifestationen der CF

Altersgruppe	Manifestation/Prävalenz
Säuglinge/ Kleinkinder	<i>Pankreasinsuffizienz:</i> 85%-90% (2, 5, 39, 40); bei F508del homozygoten Patienten >90% (41, 42) bereits im ersten Lebensjahr <i>Mekoniumileus:</i> 11-20% (43-46) <i>Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS):</i> 1,7% (0-5 Jahre) (2) bis ca. 15% (44) <i>Gedeihstörungen:</i> - Untergewicht: 35,3% (0-12 Monate), 10,2% (13-24 Monate), bzw. 17% (2-3 Jahre) (2) <i>Strukturelle Lungenveränderungen/Infektionen der Lunge:</i> - Bakterielle Kolonisation (Lunge): 90,1% (0-<2 Jahre, F508del homozygot) (47) - Bronchialwandverdickungen/Bronchiektasen: 8,5% der Säuglinge im ersten Lebensjahr (38), bis zu 60% im Alter von 3 Jahren (48) - Infektionen: 22,4% (3 Monate), 21,1% (1 Jahr), 40,2% (2 Jahre), 46,9% (3 Jahre) (49) <i>CF-bedingte Lebererkrankung:</i> - Allgemeine Lebererkrankungen: ca. 10,7% der 0-5-Jährigen (2)

Altersgruppe	Manifestation/Prävalenz
	• In seltenen Fällen Neugeborenencholestase (28, 50) • Fokale biliäre Zirrhose: 10-15% bei Kleinkindern <1 Jahr (50) • Multilobuläre Zirrhose: unter 1% bei Säuglingen und Kleinkindern (50) • Erhöhte Leberwerte: 54% in den ersten 3 Jahren (51)
Kinder/ Jugendliche	<i>Pankreasinsuffizienz:</i> • 92,2% (6-11 Jahre) bzw. 89,8% (12-17 Jahre) (2) <i>Veränderungen im Glukosemetabolismus:</i> • Diabetes mellitus: 2,0% (6-11 Jahre) bzw. 12,9% (12-17 Jahre) (13) <i>Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS):</i> • 3-3,5% (6-17 Jahre) (2) bis ca. 15% (44) <i>Gedeihstörungen:</i> • Untergewicht: 13-19% (4-17 Jahre) (13) <i>Strukturelle Lungenveränderungen/Infektionen der Lunge:</i> • Bakterielle Kolonisation (Lunge): 93,9%-96,1% (2-<12 Jahre, F508del homozygot) (47) • Bronchiektasen: 30-40% der Kinder zwischen 3-4 Jahre bzw. bis zu 80% der Kinder bis 5 Jahre (37) • Verminderte Lungenfunktion (<40%): 11-16% (6-17 Jahre) (2) <i>CF-bedingte Lebererkrankung:</i> • 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) (13) • Fokale biliäre Zirrhose: 11-50% (28, 50)
Erwachsene	<i>Pankreasinsuffizienz:</i> • 90,3% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) <i>Veränderungen im Glukosemetabolismus:</i> • Diabetes mellitus: 31,5% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2); bis 50% im Alter von 30 Jahren und bis zu 70% <i>Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS):</i> • 3,2% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) bis zu 15% (44) <i>Strukturelle Lungenveränderungen/Infektionen der Lunge:</i> • 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% (50) • Antibiotisch behandelte pulmonale Exazerbationen: ca. 15% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) bis zu ca. 45% (52) <i>Lebererkrankungen:</i> • Allgemeine Lebererkrankungen: 38,3% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) • Leberzirrhose: 17% (2) • Fokale biliäre Zirrhose: bis zu 72% (50)

Altersgruppe	Manifestation/Prävalenz
	• Multilobuläre Zirrhose: bis zu 24% (50) <i>Abnahme der Knochendichte:</i> • Osteoporose: 7,8% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) bis 23,5% (53) • Osteopenie: 15,1% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2) bis 38% (53) <i>Maligne Erkrankungen:</i> • 4,6% im Alter ≥ 40 Jahre (2) <i>Männliche Infertilität:</i> • CBAVD: bei ca. 97%-98% (13) der männlichen Patienten <i>Depressionen:</i> • 6,3% aller Patienten ≥ 18 Jahre (2)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Pulmonale Manifestationen

Ungefähr 90% aller CF-Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf; pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache. Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen dabei wesentlich die Lebensqualität und -erwartung der CF-Patienten (54). 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 (55-57). Diese Veränderungen dominieren schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge. Im Schulalter kommt es bei der Mehrzahl von CF-Patienten bereits zu Bronchiektasen, diese werden häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung („air trapping“, durch Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen wegen starker Erhöhung des intrathorakalen Drucks) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) (38, 58). Ab dem 6. Lebensjahr ist Husten bereits bei über 90% der Patienten persistierend. Bei Kindern mit CF kommt es nach Erstbesiedelung mit Bakterien allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentszündungen, führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet (8). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (59, 60). Bei über 40% aller CF-Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei der Anteil der kolonisierten Patienten mit dem Alter zunimmt. Über 30% aller CF-Patienten leiden unter Asthma.

Trotz dieser strukturellen Veränderungen (61) ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig (58). Für die Einschätzung des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung sowie die Beurteilung des Verlaufs der CF ist das FEV₁ in Prozent des Normwertes (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) anerkannt, ebenso wird es als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität genutzt. In der Pneumologie ist dieser Parameter als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes

einer obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs etabliert (Evidenzgrad A), wurde in die Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (62) und wurde bereits durch den G-BA in Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren als wichtiger Parameter eingestuft (63, 64).

Strukturelle Beeinträchtigungen der Lunge sind in bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomografie [MRT], Computertomografie [CT]) deutlich erkennbar (57, 65-67). Schon seit einigen Jahren wurde wiederholt gezeigt, dass sich strukturelle Lungenveränderungen bei CF-Patienten (Bronchiektasen, Schleimretentionen [„mucus plugging“] oder Zeichen der Überblähung [„air trapping“]), sowie Atemwegsinfektionen bereits ab der Geburt zeigen. Als bildgebendes diagnostisches Verfahren hat sich die MRT bewährt und es sind seither Verfahren zu deren Standardisierung (MRT-Scores) entwickelt worden (48, 57, 68), die einen Einsatz in multizentrischen Studien und in der Versorgung im Alltag entscheidend voran getrieben haben. Bemerkenswerterweise ist die MRT – welche ohne ionisierende Strahlenbelastung zur Bildgebung genutzt werden kann – bereits bei Säuglingen ab dem 2. Lebensmonat erprobt worden (69) und sie kann besonders für die Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden. In einem systematischen Review wurde gezeigt, dass die MRT-Scores sowohl mit dem klinischen Gesamtbild als auch dem Krankheitsfortschreiten korrelieren (66) und prädiktiven Wert für die Notwendigkeit zu einer Lungentransplantation und der Mortalität besitzen (70, 71). MRT-Scores korrelieren ebenfalls mit der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels des Cystic Fibrosis Questionnaire [CFQ]) (66).

Insbesondere für Kinder mit CF hat sich jedoch in den vergangenen ca. 10 Jahren immer stärker der Lung Clearance Index (LCI) als für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen relevant und auch praktikabel herauskristallisiert. Dieser hat besondere Bedeutung, nicht nur wegen der bekannten Schwierigkeiten, bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung zu realisieren, sondern vor allem, da bei Kindern mit CF unter 6 Jahren die Lungenfunktion häufig noch nicht merklich reduziert erscheint, wenn sie mittels Spirometrie (also anhand des FEV₁) untersucht wird. Der LCI misst die Ventilationsinhomogenität als eine diagnostisch und prognostisch wichtige frühe Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) und bildet den wichtigsten Parameter des Gasauswaschtests (72). Der Gasauswaschtest – den es als Methode bereits seit über 60 Jahren gibt (73) – ist inzwischen sehr gut erforscht, weitgehend standardisiert und in der Gerätetechnik gereift, sodass er in der Routine einsetzbar ist (74). Es existiert seit 2013 ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society und der American Thoracic Society zum Gasauswaschtest (75), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (74). Der LCI ist ein globales Maß der Ventilationsinhomogenität. Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“) umgewälzt werden muss, um ein bestimmtes Markergas (je nach Verfahren unterschiedliche) auszuwaschen. Konkret wird die Zahl der Lungenumsätze bei der Ruheatmung gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5% (ein Vierzigstel, als LCI_{2,5} bezeichnet) der Ausgangskonzentration zu senken (74). Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme Atemluft zurück als eine

gesunde Lunge. Der LCI hat inzwischen gezeigt, dass er eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei gesunden und erkrankten Menschen besitzt; der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5%. Es existieren mittlerweile Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (76). Spezifisch für Kinder im Vorschulalter (von 2 bis 6 Jahren) wird die Obergrenze des Normalbereichs des LCI mit 8,0 Lungenumsätze angegeben (70, 77), d. h. Werte größer als 8,0 zeigen einen pathologischen Wert an.

Außerdem ist von Vorteil für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit gerade bei Kleinkindern, dass die Messung des LCI bei Ruheatmung nicht von der (subjektiven) Mitwirkung des Patienten abhängig ist, wie es bei dem FEV₁ der Fall ist (74). Damit kann der LCI auch zuverlässig Interventionseffekte abbilden.

Speziell in der CF kann mit dem LCI sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Bezüglich der Sensitivität ist der LCI mit der CT vergleichbar (78) und empfindlicher als das FEV₁, daher insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter besonders geeignet (79). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV₁ messbar sind) vorhersagen (80) sowie spätere Lungenfunktionsverschlechterungen und die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (72, 77, 78, 80). Außerdem korreliert der Parameter mit dem Risiko für eine Lungentransplantation sowie für einen frühen Tod (81). Dadurch ermöglicht die frühe Kenntnis des LCI auch eine frühere Interventionsmöglichkeit und damit eine bessere Lebensqualität und Prognose über die Lebenszeit von CF-Patienten. In dem bereits zuvor erwähnten systematischen Review wurde auch gefunden, dass der LCI eine mäßig bis starke Korrelation zu strukturellen Lungenveränderungen aufweist, die ihrerseits mittels MRT nachgewiesen werden können (66).

Pulmonale Exazerbationen nehmen mit der Progression der Lungenerkrankung zu bzw. fördern diese (82-85); auch steigt der Anteil von CF-Patienten, die ≥ 1 eine pulmonale Exazerbation pro Jahr haben an, wenn Patienten Teenager werden oder ins junge Erwachsenenalter kommen (60). Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (86) und einer frühen Mortalität assoziiert (82, 87). Dabei sind die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (88). Anhand des FEV₁% lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patienten Exazerbationen das Fünfjahres-Überleben zusätzlich verringern (84). Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das 1-Jahres-Überleben erheblich verringern (82). Es wurde auch gezeigt, dass trotz gewisser Fortschritte in den derzeitigen Therapieoptionen über den Zeitraum 2007 bis 2019 die Rate pulmonaler Exazerbationen praktisch unverändert geblieben ist (52). Dabei werden allein für schwere pulmonale Exazerbationen (die eine i.v.-Gabe von Antibiotika erforderlich machen) konstante Jahreswerte von ca. 48% aller CF-Patienten über 18 Jahre, ca. 38% aller CF-Patienten von 12 bis 17 Jahren und ca. 23% aller CF-Patienten von Geburt bis 11 Jahre berichtet. Im Jahr

2020 konnte ein erheblicher Rückgang der Zahl der gemeldeten schweren pulmonalen Exazerbationen insbesondere bei Jugendlichen und Erwachsenen verzeichnet werden. Dies könnte auf die Corona-Pandemie, welche zu einer geringeren Exposition gegenüber Viren führte sowie auf den Einsatz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in dieser Altersgruppe zurückzuführen sein (52). Diese Daten stammen aus dem US-amerikanischen CF-Datenregister (United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, US CFFPR). Es ist davon auszugehen, dass sie weltweit Gültigkeit besitzen und den dringenden Bedarf an therapeutischen Fortschritten speziell hinsichtlich der Verringerung pulmonaler Exazerbationen bei Kleinkindern verdeutlichen, wie sie unter CFTR-Modulatoren beobachtet werden kann (siehe Abschnitt 3.2.2).

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 Salzregulation der epithelialen Sekrete des Dün- 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 (5, 27, 40).

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 (89). Veränderungen im intestinalen Mikrobiom sind vermutlich schon ab der Geburt vorhanden (90, 91). 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 (43-46).

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).

18% der Kinder mit CF sind leichter als die von den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ermittelte fünfte Perzentile des Körpergewichts und 16% der Kinder sind kleiner als die fünfte Perzentile der Körpergröße (92). 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 (93). Die

durch gastrointestinale Manifestationen und Pankreasinsuffizienz bedingten Wachstums- und Gedeihstörungen haben außerdem negative Auswirkungen auf den Erhalt der Lungenfunktion (32-34, 94). So konnten im Umkehrschluss bestimmte für CF-Patienten vorteilhafte Wachstumsverläufe ab Geburt mit einem höheren FEV₁% im Alter von 6 Jahren assoziiert werden (95).

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 (30). 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 (28, 50). Eine seltene, aber länger andauernde Lebermanifestation verbunden mit CF ist die Cholestase (Gallenstau) bei Neugeborenen (50).

Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (13, 96).

Biomarker für Ausmaß der klinischen Manifestationen und Diagnose

Ein frühzeitiger Einsatz des Nachweises von Biomarkern spielt zu Zwecken des Screenings und der Quantifizierung der klinischen Manifestationen von CF hinsichtlich der Pankreasfunktion eine wesentliche Rolle. Die Bestimmung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bzw. Gewebsschäden erfolgt anhand von diagnostischen Biomarkern wie der fäkalen Elastase-1 oder des immunreaktiven Trypsinogens (IRT) (5, 8, 97, 98). Mittels dieser Biomarker kann das Ausmaß der Pankreasinsuffizienz sowie des Pankreas-Stresses bestimmt werden. Die fäkalen Elastase-1 ist einfach zu bestimmen und gibt zuverlässig Aufschluss über die exokrine Pankreasfunktion (99). Hierbei zeigen Werte von <200 µg/g bei Patienten eine Pankreasinsuffizienz auf; Werte >200 µg/g gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin (99, 100). Für die fäkalen Elastase-1 gilt, je niedriger der Wert desto ausgeprägter die Einschränkung. Für IRT, welches aufgrund seiner frühen und starken Manifestation am Pankreas bereits im Rahmen des Neugeborenen-Screenings bestimmt wird (101), gilt, dass hohe Messwerte auf einen erhöhten Gewebsstress des Pankreas hindeuten (5) und zum Nachweis des Pankreas-Stresses geeignet ist (102, 103). Entzündungsprozesse des Darms lassen sich anhand des fäkalen Calprotectins nachweisen (104, 105). Die fäkalen Elastase-1 und das fäkalen Calprotectin sind außerdem wichtige Parameter zur Verlaufskontrolle der Erkrankung (104, 106). 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.

Klinisches Bild bei Patienten mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist

Die klinischen Symptome und die Schnelle des Progresses der CF sind abhängig vom Mutationstyp (42, 44). Das klinische Bild und der Krankheitsverlauf korrelieren vor allem mit dem Grad der Verringerung des Chloridionentransports (107, 108). Hat ein CF-Patient verschiedene Mutationen der CFTR-Gene beider Chromosomen, ist also heterozygot, dann kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken (17).

Das Anwendungsgebiet E umfasst alle weiteren Mutationen im CFTR-Gen auf dem zweiten Allel für F508del-heterozygote Patienten, die nicht den Anwendungsgebieten A (MF-Mutation), C (Gating-Mutation) und D (RF-Mutation) zugehörig sind oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist. Da die Zahl der CFTR-Mutationen auf dem zweiten Allel im Anwendungsgebiet E sehr groß ist, sind diese Patienten bezüglich ihres Krankheitsverlaufs nicht generell klassifizierbar. Daher können zu dieser Gruppe bezüglich des Schweregrads und der Geschwindigkeit der Progression der CF keine konkreten Aussagen getroffen werden. Daher ist es wichtig zu betonen, dass es sich hierbei um Patienten mit der klinischen Diagnose einer CF handelt, die den klinischen Phänotypen (Symptomlast, Progressionsgeschwindigkeit) der Patienten mit F508del/MF-Mutation bis hin zu Patienten mit F508del/RF-Mutation entsprechen können.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im hier relevanten Anwendungsgebiet E angezeigt zur Behandlung der CF bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF-, oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (109). Innerhalb des Anwendungsgebietes E bestehen keine weiteren Beschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Symptome der CF sind individuell sehr verschieden, jedoch resultiert die Erkrankung bei allen Patienten in einer schweren und progredienten multisystemischen Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung sowie Lebensqualität der Betroffenen vermindert (5, 110). Abhängig vom jeweilig zugrundeliegenden Mutationsmuster unterscheidet sich die CF lediglich in der Schnelle der Progredienz.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet E tragen auf dem zweiten Allel eine von vielen Mutationen, die nicht den MF-, RF-, oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist. Diese Mutationen auf dem zweiten Allel können das gebildete CFTR-Protein sowie dessen Ansprechen auf CFTR-Modulation unterschiedlich beeinflussen, was zu einer großen Heterogenität im klinischen Bild dieser Patienten führen kann. Dabei kann der klinische Phänotyp (Symptomlast, Progressionsgeschwindigkeit) dem von Patienten mit F508del/MF-Mutation bis hin zu dem von Patienten mit F508del/RF-Mutation entsprechen.

Für (Klein-)Kinder von 2 bis 5 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, existierte vor der Zulassungserweiterung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) keine kausale Therapie und ein bisher nicht gedeckter hoher medizinischer Bedarf. Die Therapie erfolgte rein symptomatisch im Sinne von BSC, z. B. Inhalation, Physiotherapie und/oder Substitutionstherapie, ohne jedoch den zugrunde liegenden Defekt zu adressieren. Dies zeigt die besondere Bedeutung der Indikationserweiterung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für (Klein-)Kinder ab 2 Jahren als erste kausale Therapie auf.

Derzeitige Therapieoptionen

Symptomatische Therapien

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 (111-113).

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren symptomatischen medikamentösen Therapien gemäß der Best Practice Leitlinien der European Cystic Fibrosis Society (112, 114). Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe (115-118). 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 E differenziert.

Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare symptomatische Therapien der CF

Therapie	Wirkprinzip	Beispiele	Zulassungsstatus nach Alter
Mit Indikation bei CF			
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert (112, 117)	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa	Tobramycin	ab einer Woche
		Aztreonam	ab 6 Jahren
		Colistin	keine Altersbeschränkung
DNase, inhaliert (119)	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität	Dornase alfa	ab 5 Jahren und FVC >40%
Pankreasenzyme (112)	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen	Pankreatin, Pankreaslipase	keine Altersbeschränkung
Hypertone Kochsalzlösung (2, 106, 120)	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 (117, 121)	β2-adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen	Salbutamolsulfat	ab 4 Jahren
Nicht-steroidale Antiphlogistika (122)	Entzündungshemmer	Ibuprofen	Ab 6 Monaten/ab 7 kg Körpergewicht
Makrolidantibiotika (123)	Antibiotika/Entzündungshemmer	Azithromycin	keine Altersbeschränkung/ab 15 kg Körpergewicht
Corticosteroide, inhaliert (106) ^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 (124, 125). Die hierzu

angewendete medikamentöse Therapie, sowie die diätetischen und physiotherapeutischen Maßnahmen nehmen täglich mehrere Stunden in Anspruch (126). 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 (127, 128). So zeigen sich negative Auswirkungen sowohl im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patienten und deren Familien, nachgewiesen anhand verschiedener Patientenfragebögen (127, 128) sowie einer reduzierten Lebensqualität (129) aufgrund von respiratorischen Beschwerden und Symptomen, Gewichtsverlust und einer Zunahme der Behandlungskomplexität (130). Jedoch konnten seit der erstmaligen Erkennung der CF vor mehr als 80 Jahren symptomatische Therapien bereits große Erfolge bei der Verbesserung der Lebenserwartung erzielen (131); so sank z. B. in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, 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 (132).

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 (95, 133, 134). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und der Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu einer früheren Intervention (32, 135). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (94), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So konnten im Umkehrschluss bestimmte für CF-Patienten vorteilhafte Wachstumsverläufe ab Geburt mit einem höheren FEV₁% im Alter von 6 Jahren assoziiert werden (95). So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (8, 136) 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 (52), dem Vereinigten Königreich [United Kingdom, UK] (137) und Kanada (138)). 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 (52), UK (137) und Kanada (138); 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).

Therapien mit 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 (139, 140). Ivacaftor wurde im Jahr 2020 auch für Säuglinge ab 4 Monaten, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine ausgewählte Gating-Mutation² im CFTR-Gen aufweisen, zugelassen (140). Die Ergebnisse einer registerbasierten Langzeitstudie zu Ivacaftor unter Realbedingungen (anhand Daten aus dem US CFFPR und dem United Kingdom Cystic Fibrosis Registry [UK CF Registry]), die für die Jahre 2012-2016 erhoben wurden und somit die Daten von bis zu fünf Jahren (USA) bzw. vier 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 (141-143). 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 (144). Die Ergebnisse belegen auch den Nutzen von Ivacaftor für die Verringerung von pulmonalen Exazerbationen, wenn die Therapie früh im Leben eingeleitet wird (144). Unter Ivacaftor konnten zudem in Phase-III-Studien rapide und nachhaltige Verminderungen der Chlorid-Konzentration im Schweiß von CF-Patienten über verschiedene Mutations- und Altersgruppen hinweg gezeigt werden (145, 146). Des Weiteren zeigte sich bei Säuglingen ab 4 Monaten und bei Kleinkindern von 1 bis 2 Jahren eine starke Verbesserung der exokrinen Pankreasfunktion. Die Ergebnisse sprechen für eine offenbare Reversibilität eines bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch einen frühzeitigen Therapieeinsatz (145, 146).

Die beiden Zweifach-Kombinationstherapien Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kombinieren jeweils den CFTR-Potentiator Ivacaftor mit einem CFTR-Korrektor. Lumacaftor/Ivacaftor ist seit 2015 als erstes Arzneimittel zur Behandlung von hF508del CF-Patienten zugelassen und richtet sich direkt gegen die Ursache der Erkrankung (147, 148). Im Jahr 2023 wurde Lumacaftor/Ivacaftor auch für CF-Patienten ab 1 Jahr mit hF508del-Mutation zugelassen (148). Inzwischen liegen zahlreiche Daten über die Anwendung

² Ivacaftor ist zugelassen für folgende Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R.

des CFTR-Modulators Lumacaftor/Ivacaftor bei hF508del-Patienten im Versorgungsalltag vor. Für die Patientenpopulation ab 2 Jahren umfasst dies die finalen Ergebnisse einer Post Authorization Safety Study (PASS, Studie VX14-809-108). Hierzu konnten im Jahr 2020 Daten aus dem US CFFPR und dem UK CF Registry von Patienten ab 2 Jahren mit einer hF508del-Mutation unter einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor mit denen von Patienten mit einer F508del/MF-Mutation ohne Behandlung mit einem CFTR-Modulator unter Alltagsbedingungen verglichen werden. So zeigt sich unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor eine signifikante Verringerung der Anzahl von Hospitalisierungen und pulmonalen Exazerbationen im Vergleich zu Patienten ohne Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor (149). Anhand einer randomisierten Phase-II-Studie über 48 Wochen mit (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und hF508del-Mutation konnte gezeigt werden, dass Lumacaftor/Ivacaftor die Lungenfunktion (gemessen mittels LCI und bildgebenden Verfahren), die Schweißchlorid-Konzentration, den Gedeihparameter BMI z-Score sowie die exokrine Pankreasfunktion gegenüber Placebo verbessert und somit ein früher Therapiebeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor die Progression der CF verlangsamt (150). Die Erstzulassung von Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erfolgte 2018; inzwischen steht Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur Behandlung von CF-Patienten ab 6 Jahren zur Verfügung, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine ausgewählte RF-Mutation³ im CFTR-Gen aufweisen (151).

Der jüngste CFTR-Modulator ist die Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Das Wirkprinzip beruht auf der direkten Veränderung und Modulation des mutationsbedingt geschädigten CFTR-Proteins: Elexacaftor und Tezacaftor sind unterschiedliche CFTR-Korrektoren, die intrazellulär die Faltung und den Transport fehlerhafter CFTR-Proteine verbessern und so die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran erhöhen; Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der die Funktionalität der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine verbessert. Jedoch weist auch Elexacaftor Potentiator-Eigenschaften auf und wirkt somit zusammen mit Ivacaftor synergistisch auf das Proteinprodukt (152). In Summe bewirkt Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), dass eine größere Menge funktionaler CFTR-Proteine zur Verfügung steht und der Chloridionentransport verbessert wird. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurde im August 2020 für die Behandlung von CF-Patienten ab 12 Jahren mit einer F508del/MF- oder hF508del-Mutation zugelassen. Im April 2021 wurde das Anwendungsgebiet für diese Altersgruppe erweitert: Das entscheidende Kriterium für die zulassungskonforme Anwendung ist nun das Vorhandensein mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen (109). Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) steht seit November 2023 auch für CF-Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation ab dem Alter von 2 Jahren zur Verfügung. Die Tripel-Kombinationstherapie ist hocheffektiv und sicher. Anhand von Registerdaten konnte gezeigt werden, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

³ Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist zugelassen für CF-Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (151).

(zuzüglich Ivacaftor) im Versorgungsalltag die Lungenfunktion gemessen mittels FEV₁% über alle Alterskategorien im ersten Behandlungsjahr deutlich und nachhaltig verbessert. Weitere Verbesserungen zeigten sich durch einen Rückgang der pulmonalen Exazerbationen, der Hospitalisierungen und der Häufigkeit des Nachweises von bakteriellen Pathogenen; eine Zunahme des mittleren BMI wurde verzeichnet. Im Vergleich zum Vorjahreszeitraum vor Therapiestart mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ging die Sterblichkeit um 72% und die Häufigkeit von Lungentransplantationen um 85% zurück (153) (siehe auch Modul 4 A und Abschnitt 3.2.2, „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf“).

Für die in diesem Anwendungsgebiet E beschriebene Patientenpopulation von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, standen bis zur Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im November 2023 ausschließlich symptomatische Therapien (BSC) zur Verfügung.

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 einhergehende 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 oder 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 (27, 32, 58). Insbesondere den frühen Lebensjahren bzw. Lebensmonaten – der bezüglich einiger CF-Symptome sogenannten „stillen Jahre“ – in denen strukturelle Organschädigungen symptomatisch noch unbemerkt bleiben können, kommt dabei eine besondere Bedeutung zu (154). Es wird bei frühestmöglichem Beginn mit der kausalen Therapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im hier relevanten Anwendungsgebiet möglich, lebensverkürzende irreversible Organschäden bzw. Komplikationen, wie pulmonale Exazerbationen, strukturelle Lungenveränderungen oder Pankreasinsuffizienz zu verhindern oder zumindest deutlich hinauszuzögern (27, 58). 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 (155). So wird eine Behandlung, sofern es der Zulassungsstatus je nach Genotyp gestattet, bereits für Säuglinge ab 4 Monaten empfohlen (155). 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 (106). 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 Krankheitsverlaufs, bedingt durch identische pathophysiologische Hintergründe („Störung im Chlorid-Kanal“) (156-161). Da ein früher Therapiebeginn eine frühe Diagnose voraussetzt, ist in dem Zusammenhang besonders die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben (162). Im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich 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 (163-167). Die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) bildet damit einen deutlichen Fortschritt in der schnellen und damit effektiven Behandlung der CF-Patienten.

Der G-BA hat 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 (160).

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren beschreiben Experten die Bedeutung des frühen Therapiestarts: „Das spricht ganz klar dafür, dass man Kinder möglichst früh behandeln sollte. Wir hoffen, sogar noch viel früher als über die Zulassungserweiterung, über die wir gerade sprechen.“ (168). Darüber hinaus betonen die Experten explizit die Notwendigkeit eines frühen Therapiestarts im vorliegenden Anwendungsgebiet: „Wir wissen, dass wir auch in den Bereichen C bis E einen deutlichen Effekt der Therapie in der Gruppe über 12 Jahre haben, für die wir schon eine Zulassung haben. [...] Bei den Kinderpneumologen an sich ist es so, dass es [...] schwer nachvollziehbar ist, dass wir kleineren Kindern diese Therapie vorenthalten sollten, sondern wir wollen, wie eben gesagt, alle Kinder möglichst früh und möglichst effektiv behandeln können“ (168).

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

Mit der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) steht für CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung. Unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich 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, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert.

Abbildung 3-4 veranschaulicht das Wirkprinzip der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei verschiedenen Mutationskombinationen; es wird das Ansprechen des Proteinproduktes des CFTR-Allels mit MF-, F508del- bzw. anderer/unbekannter Mutation im CFTR-Gen gezeigt.

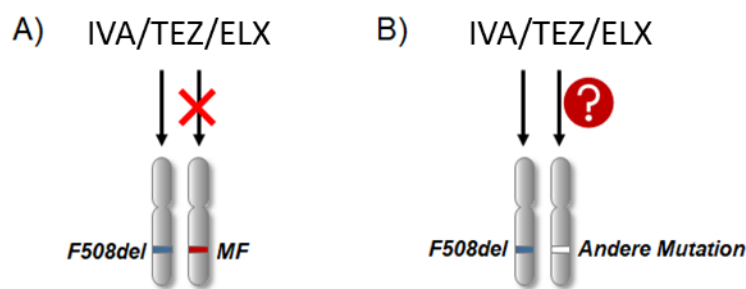


Abbildung 3-4: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen:

A) bei F508del/MF, B) bei F508del/andere/unbekannte Mutation

Quelle: Eigene Darstellung.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) spricht bei einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) ausschließlich das Proteinprodukt des F508del-Mutation-Allels auf die Therapie an; das Proteinprodukt des MF-Mutation-Allels (sofern vorhanden) trägt nicht zur Wirksamkeit bei (siehe Abbildung 3-4, A), (22, 169). Die Patienten in Anwendungsgebiet E tragen zusätzlich eine andere Mutation, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation unbekannt ist. Das Ansprechen des Proteinproduktes des CFTR-Allels mit diesen Mutationen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kann sehr heterogen sein; im ungünstigsten Fall, wie bei den MF-Mutationen in Anwendungsgebiet A, zeigt sich gar kein Ansprechen (siehe Abbildung 3-4, B).

Die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit anderer Mutation, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation unbekannt ist, sollte aber überwiegend die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit MF-Mutationen übersteigen. Die zusätzliche Wirksamkeit ist jedoch für die verschiedenen Mutationen sehr unterschiedlich und für die Gesamtpopulation nicht abzuschätzen.

In einer Untersuchung zur Auswirkung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf die Geschwindigkeit der Verschlechterung der Lungenfunktion im Laufe der Zeit bestätigte sich die sehr gute Wirksamkeit auch über einen Zeitraum von zwei Jahren. Untersucht wurde dabei die Veränderung des FEV₁% bei den CF-Patienten aus Phase-III-Studien mit einer Vergleichsgruppe von CF-Patienten aus dem US CFFPR, die nicht für eine Therapie mit CFTR-Modulatoren in Frage kamen. Eingeschlossen wurden Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation. Bei den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelten Patienten kam es über einen Zeitraum von zwei Jahren im Durchschnitt zu keinem Verlust der Lungenfunktion, verglichen mit einem jährlichen Rückgang des FEV₁% um 1,92 Prozentpunkte bei den Patienten ohne CFTR-Modulator-Therapie. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vermag somit – als erste CFTR-Modulator-Therapie bisher – nachweislich, den Rückgang der Lungenfunktion über einen längeren Zeitraum aufzuhalten (170).

Inzwischen liegen Daten aus dem Versorgungsalltag zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor, die das bereits aus klinischen Studien bekannte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der Tripel-Therapie bestätigen. Dabei handelt es sich um eine PASS (Studie VX20-445-120), welche auf Daten des US CFFPR, des Deutschen Mukoviszidose-Registers und dem European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) zurückgreift. So zeigen Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen deutlichen Rückgang an Krankenhauseinweisungen (74%) und pulmonalen Exazerbationen (79%) verglichen mit den Werten im Jahr vor dem Therapiestart mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Hinsichtlich der Lungenfunktion wurden im ersten Behandlungsjahr deutliche Verbesserungen des FEV₁% beobachtet, welche auch im zweiten Jahr anhielten. Verglichen mit historischen Daten des US CFFPR aus dem Jahr 2019 von CF-Patienten ab 12 Jahren und mindestens einer F508del-Mutation, zeigte sich zudem eine deutlich verminderte Mortalität (72%-ige Risikoreduktion) und ein Rückgang der Lungentransplantationen (85%-ige Risikoreduktion) (153).

Darüber hinaus zeigt eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (im Dossier in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellte Zulassungsstudie VX20-445-111) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten (aus dem Datenregister des UK CF Registry (171)) beruht, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten

Alle eine MF-Mutation aufweisen, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann (172).

Für Kinder mit einem Beginn ihrer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem 2. Lebensjahr ergibt das Modell im Vergleich zu BSC einen geschätzten Zugewinn von 37,3 Lebensjahren bei lebenslanger Behandlung. Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem 2. Lebensjahr von mindestens 37 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die sehr schwer erkrankte Patientenpopulation mit einer F508del/MF-Mutation, deren derzeitige medianen Lebenserwartung bei Behandlung mit BSC (d. h. der zVT) lediglich 47,2 Jahre beträgt. Die Modellierung legt nahe, dass durch die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Lebenserwartung der Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation auf ein mit der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreichs vergleichbares Niveau ansteigt (172). Für Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, kann für die beschriebenen Modellierungen zur Lebenszeitverlängerung aufgrund der in Modul 4 E diskutierten Übertragbarkeit der Daten von anderen Genotypen im Vergleich zu der gezeigten Analyse für Patienten mit F508del/MF-Mutation von mindestens vergleichbaren Verbesserungen ausgegangen werden.

Das Modell zeigte in einer Analyse von Lopez et al. (173) für CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine mediane prognostizierte Überlebenszeit von 71,6 Jahren. Dies war ein Anstieg um 33,5 Jahren gegenüber BSC allein.

Durch die hier vorliegende Indikationserweiterung auf Patienten von 2 bis 5 Jahren wird ein noch früherer Therapiebeginn ermöglicht. Dies, die verringerte Morbiditätslast sowie die Modellierung zur Lebenszeitverlängerung mit erheblichem Ausmaß von mindestens 37 Jahren zeigen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als erste kausale Therapieoption den hohen therapeutischen Bedarf in dieser Patientenpopulation adressiert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Eine detaillierte Angabe zur Prävalenz der CF in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband (Berichtsjahr 2021) des Deutschen Mukoviszidose-Registers entnehmen (2). Das Register wurde bereits als valide Quelle in zahlreichen Nutzenbewertungen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (174-176), Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (159, 177), Lumacaftor/Ivacaftor (178-180) und Ivacaftor (156-158, 181-187) vom G-BA anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen. Der aktuelle Berichtsband (Berichtsjahr 2021) wurde daher für das vorliegende Dossier herangezogen (2). Mit der Angabe basierend auf den Daten des Jahres 2021 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 durchaus deutlichen Schwankungen unterworfen, da eine Abhängigkeit der Häufigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit besteht. Generell ist die Inzidenz in Asien und Afrika deutlich niedriger als in Amerika und Europa, da Menschen europäischer Abstammung häufiger von der Erkrankung betroffen sind (188). Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder relativ nah beieinander liegen und demgegenüber beispielsweise für Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen, hingegen für Irland mit 1:1.353 (0,74‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird (189, 190). 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 (189, 190). Daher ist der Angabe der Prävalenz, die für Deutschland direkt aus dem langjährig bestehenden Mukoviszidose-Register stammt, höhere Verlässlichkeit beizumessen.

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

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

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz auszugehen wäre. Jedoch wirkte 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 2017 bis 2021 des Deutschen Mukoviszidose-Registers, (2, 191-194), 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 um 234 Patienten pro Jahr ansteigt (gerundet, ermittelt aus dem Anstieg der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2015 bis 2021 [siehe Tabelle 3-4]), für das kommende Berichtsjahr (d. h. 2022) bedeutet dies einen leichten Anstieg um ca. 3,5%.

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 (162, 195) hat nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl geführt, da Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch kein grundsätzlicher 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 Abschnitt 3.2.4 wird der Anteil der CF-Patienten im Anwendungsgebiet E und damit der Zielpopulation 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 (191)	2016² (191)	2017³ (191)	2018⁴ (192),	2019⁵ (193)	2020⁶ (194)	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	-
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) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 191-194)							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) - Anwendungsgebiet E: Patienten mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist.	38	33
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Auf der Basis der generellen Anerkennung des Deutschen Mukoviszidose-Registers als valide Datenbasis für die Zahl der CF-Patienten in Deutschland durch den G-BA (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.2.3) hat Vertex zur Ermittlung der Patientenzahl eine Registeranfrage beim Deutschen Mukoviszidose-Register gestellt. Es sollten alle lebenden Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einer CF-Diagnose identifiziert und direkt gezählt werden, die zum Zeitpunkt der Registeranfrage (12.06.2023, Berichtsjahr 2022) Verlaufsdaten aufwiesen. Das heißt Patienten mit einer CFTR-assoziierten Erkrankung (Definition lt. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. [AWMF]-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ von 2013 (196)) bzw. CFSPID (CF-Screening positive, inconclusive diagnosis) (197) wurden explizit aus der Zählung ausgeschlossen, da sie nicht von der Zulassung der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst sind. Durch diese Methodik ist es möglich, die relevante Patientenzahl für Deutschland so exakt wie möglich direkt zu bestimmen.

Aus der weiteren Bedingung der Indikation, dass die Patienten des Anwendungsgebiets E auf einem Allel eine F508del-Mutation und auf dem zweiten Allel, eine Mutation, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, um für den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Frage zu kommen, ergeben sich die weiteren Kriterien für die Zählung:

- a) vorliegende Genotypisierung des Patienten und
- b) Vorliegen der Mutationskombination F508del-Mutation und andere/unbekannte Mutation.

Das Mukoviszidose-Register übermittelte einen Ergebnisbericht an Vertex (198), in dem die vollständig anonymisierten, aggregierten Patientenzahlen entsprechend der Anforderung enthalten sind. Es wurden insgesamt 643 lebende Patienten mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2022 identifiziert, von denen 630 (97,98%) genotypisiert sind.

Entsprechend der Auswertung werden insgesamt 548 Patienten mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren in Deutschland von der Gesamt-Indikation für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst. Davon sind 286 Patienten homozygot für die F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen. Entsprechend wurden 262 Patienten identifiziert, die nur eine F508del-Mutation und auf dem anderen Allel eine weitere Mutation tragen, die keine F508del-Mutation ist (F508del heterozygote CF-Patienten) (198).

Für Anwendungsgebiet E, Patienten mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, wurde auf Basis des Deutschen Mukoviszidose-Registers die Gesamtanzahl von 38 Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren ermittelt (198). Aufgrund der beschriebenen Ermittlung dieser konkreten aktuellen Patientenzahl wird keine Spanne zur Abschätzung einer evtl. Unsicherheit angegeben.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuell verfügbaren Angabe 84.432.670 Einwohner (199). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 73.294.000 Versicherte (200).

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) (200). 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 (86,81%) direkt auf die Anzahl der Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, 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 33 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 von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl der CF-Patienten im Alter von 2-5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (198)	38
2	Bevölkerungsstand Deutschland (letzte verfügbare Angabe 31.03.2023) (199)	84.432.670
3	Anzahl der GKV-Versicherten inkl. mitversicherter Angehöriger (Stand Juni 2022) (200)	73.294.000
4	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger (200) an der Gesamtbevölkerung (199))	86,81%
5	Anzahl GKV-versicherter CF-Patienten im Alter von 2-5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (bei 86,81% GKV-Versicherten: $38 * 0,8681 = 33$) ^b	33 ^a
a: Auf die nächsthöhere ganze Patientenzahl aufgerundet b: Altersverteilung für Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherte als identisch angenommen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (198-200)		

Da die Angaben jeweils exakt bekannte CF-Patientenzahlen aus dem deutschen Mukoviszidose-Register sind, sind keine zusätzlichen Unsicherheitsbereiche angegeben. Auch wird der Ansatz dadurch konservativ (im Sinne der größten Patientenzahl), dass bei den Patientenzahlen immer auf volle Patientenzahlen aufgerundet wurde, selbst wenn laut mathematischen Rundungsregeln eine Abrundung möglich gewesen wäre.

Die Berechnungen der Patientenzahlen sind zur leichteren Nachvollziehbarkeit in einer Excel-Datei dargestellt (201).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) - Anwendungsgebiet E: Patienten mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist.	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	33
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, von einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) profitieren werden. Daher wird von 33 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 zVT BSC sowie Informationen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ermittelt.

Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren auf aktuellen Daten des Deutschen 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 E).

Die Berechnungen zur Epidemiologie wurden in Excel durchgeführt (201).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merk D, Schubert-Zsilavecz M. Repairing mutated proteins - development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Expert opinion on drug discovery. 2013;8:691-708.

2. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2021.pdf. [Zugriff am: 14.08.2023]
3. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8:50-9.
4. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
5. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* (London, England). 2009;373(9678):1891–904.
6. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis P. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*. 2008:91-120.
7. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine*. 2007;58:157–70.
8. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.). *Clinical Respiratory Medicine* (Third Edition). Philadelphia: Mosby; 2008. S. 593-604.
9. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻channels with altered pore properties. *Nature*. 1993;362:160-4.
10. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respiratory care*. 2009;54(5):595-605.
11. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13:529-36.
12. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*. 2008;149(6):2790-7.
13. 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.
14. 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.
15. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMD). CFMDB Statistics. 2023. Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 07.11.2023]
16. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). CFTR2 Variant List History. 2023. Verfügbar unter: https://cfr2.org/mutations_history. [Zugriff am: 07.11.2023]
17. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67(2):117–33.
18. 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.
19. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1:158-63.
20. Kim SJ, Skach WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Frontiers in pharmacology*. 2012;3:201.
21. Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res*. 2019;5(2):00082-2019.

22. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19.
23. Bompadre SG, Li M, Hwang T-C. Mechanism of G551D-CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) potentiation by a high affinity ATP analog. *J Biol Chem*. 2008;283:5364-9.
24. Hwang TC, Sheppard DN. Gating of the CFTR Cl⁻ channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerisation. *J Physiol*. 2009;587:2151-61.
25. Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med*. 1998;19:443-58.
26. 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.
27. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Skirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(2):147-57.
28. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2014;15(1):69-74.
29. 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.
30. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clinics in liver disease*. 2019;23(2):263-77.
31. 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.
32. 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.
33. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(1):161-6.
34. 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. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54(3):578-85.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *Journal of clinical gastroenterology*. 1999;29:138-42.
40. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16 Suppl 2:70-8.
41. Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009;102(11):793-8.
42. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361(9370):1671-6.
43. 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.
44. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28:279-88.
45. van der Doef HPJ, Kokke FTM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Current gastroenterology reports*. 2011;13:265-70.
46. Green MR, Buchanan E, Weaver LT. Nutritional management of the infant with cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*. 1995;72(5):452-6.
47. 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).
48. Leutz-Schmidt P, Eichinger M, Sommerburg O, Stahl M, Triphan SMF, Gehlen S, et al. Magnetresonanztomographie der Lunge bei Mukoviszidose. *Radiologe*. 2020;60(9):813-22.
49. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1963-70.
50. 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.
51. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30:1151-8.
52. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 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: 13.08.2023]
53. 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*. 2009;86:1-7.
54. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9.
55. 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.

56. 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. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
57. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche 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.
58. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory medicine.* 2013;1(2):148-57.
59. 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.
60. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-7.
61. Sly PD, Brennan S, Gangell C, De Klerk N, Murray C, Mott LS, et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(2):146 - 52.
62. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie.* 2007;61(5):e1-40. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ivacaftor. 2012. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. [Zugriff am: 27.07.2023]
64. 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. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.08.2023]
65. Brody A, Nagle S, Hug C, Marigowda G, Waltz D, Goldin J, et al. Effect of LUMACAFITOR/IVACAFITOR on total, bronchiectasis and air trapping CT scores in children homozygous for F508del CFTR: exploratory imaging substudy - Abstract – 809-109 CT submitted for NACFC November 2-4, 2017 in Indianapolis. 2017.
66. McLeod C, Wood J, Schultz A, Norman R, Smith S, Blyth CC, et al. Outcomes and endpoints reported in studies of pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis: A systematic review. *J Cyst Fibros.* 2020;19(6):858-67.
67. Nagle S, Brody AS, Woods J, Johnson KM, Wang L, Marigowda G, et al. Feasibility of ultrashort echo time (ute) mri to evaluate the effect of lumacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis (cf) homozygous for f508del - Abstract – 809-109 MRI substudy submitted for NACFC November 2-4, 2017 in Indianapolis. 2017.
68. Wielpütz 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. *J Cyst Fibros.* 2018;17(4):518-27.

69. Stahl M, Wielputz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU, et al. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):349-59.
70. Hardaker KM, Panda H, Hulme K, Wong A, Coward E, Cooper P, et al. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(5):721-7.
71. Kurz JM, Ramsey K, Kraemer R, Spycher B, Fischer Biner R, Latzin P, et al. Association of lung clearance index with survival in patients with cystic fibrosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2019;54(Suppl. 63):OA2124.
72. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):752-8.
73. Fowler WS. Lung Function Studies; III. Uneven Pulmonary Ventilation in Normal Subjects and in Patients with Pulmonary Disease. *J Appl Physiol*. 1949;2(6):283-99.
74. Husemann K, Kohlhäufel M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe*. 2015;12(6):490-9.
75. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2013;41(3):507-22.
76. Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1180-5.
77. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1216-25.
78. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011;66(6):481-8.
79. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(12):1068-73.
80. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69(1):39-45.
81. Kurz JM, Ramsey KA, Rodriguez R, Spycher B, Biner RF, Latzin P, et al. Association of lung clearance index with survival in individuals with cystic fibrosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2021.
82. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel P-R, Dhainaut J-F, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):158-64.
83. 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.

84. 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;153:345-52.
85. 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.
86. 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.
87. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respiratory care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
88. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(6):442-7.
89. 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.
90. Madan JC. Neonatal Gastrointestinal and Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis: Potential Interactions and Implications for Systemic Health. *Clinical therapeutics*. 2016;38(4):740-6.
91. 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.
92. 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.
93. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
94. 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.
95. Psoter KJ, Dickinson KM, Riekert KA, Collaco JM. Early life growth trajectories in cystic fibrosis are associated with lung function at age six. *J Cyst Fibros*. 2023.
96. Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. Cystic fibrosis related liver disease - another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):13529-49.
97. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(33-34):564-74.
98. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006;5(2):71-6.
99. 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.
100. Domínguez-Muñoz JE, P DH, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(5):1119-30.

101. 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 12. Mai 2023- veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 12.07.2023 B2 in Kraft getreten am 13. Juli 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3190/Kinder-RL_2023-05-12_iK-2023-07-13.pdf. [Zugriff am: 22.08.2023]
102. 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. *Pediatric research*. 1986;20(3):209-13.
103. 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. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1999;80(2):F118-22.
104. Lazzarotto ES, Vasco JFM, Führ F, Riedi CA, Filho NAR. Systematic review on fecal calprotectin in cystic fibrosis. *Jornal de pediatria*. 2022.
105. 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.
106. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. 2020. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/026-024.html>. [Zugriff am: 27.07.2023]
107. Accurso FJ, Van Goor F, Zha J, Stone AJ, Dong Q, Ordonez CL, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *J Cyst Fibros*. 2014;13(2):139-47.
108. Moran O, Zegarra-Moran O. On the measurement of the functional properties of the CFTR. *J Cyst Fibros*. 2008;7(6):483-94.
109. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
110. Davies JC, Alton EFW, Bush A. Cystic fibrosis. *Bmj*. 2007;335(7632):1255-9.
111. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/leitlinien/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf. [Zugriff am: 27.07.2023]
112. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
113. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK. Second edition. December 2011. 2011.
114. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
115. 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. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42.
116. 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.
117. Müller FM, Bend J, Rietschel E. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
118. 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.
119. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(3):CD001127.
120. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med.* 2006;354(3):241-50.
121. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie.* 2013;31(4):80-8.
122. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2008;14(6):567-73.
123. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2010;303(17):1707-15.
124. 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.
125. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2008;8(2):91-6.
126. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England).* 2016;388(10059):2519–31.
127. 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.
128. 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.
129. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;46(1):36-44.
130. 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.
131. Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies - Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews.* 2022;42:3-8.
132. 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.

133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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: 23.08.2023]
138. Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2021 Annual Report - The Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2023. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2021AnnualDataReport.pdf>. [Zugriff am: 23.08.2023]
139. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2022.
140. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco: Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
141. 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.
142. 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.
143. 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. *J Cyst Fibros*. 2020;19(1):68-79.
144. 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.
145. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(7):545-53.
146. Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, Higgins MN, Campbell D, Harris C, et al. Ivacaftor in Infants Aged 4 to <12 Months with Cystic Fibrosis and a Gating Mutation. Results of a Two-Part Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(5):585-93.

147. Bulloch MN, Hanna C, Giovane R. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F580del CFTR mutation. Expert review of clinical pharmacology. 2017;10(10):1055-72.
148. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® 75 mg/94 mg /- 100 mg/125 mg /-150 mg/188 mg Granulat im Beutel. Stand: Juli. 2023.
149. 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.
150. 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.
151. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 50 mg/75 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Mai. 2022.
152. Shaughnessy CA, Zeitlin PL, Bratcher PE. Elexacaftor is a CFTR potentiator and acts synergistically with ivacaftor during acute and chronic treatment. Scientific Reports. 2021;11(1):19810.
153. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. J Cyst Fibros. 2023.
154. 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.
155. 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.
156. 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: 24.08.2023]
157. 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: 27.07.2023]
158. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12-<24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.08.2023]

159. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.08.2023]
160. 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: 27.07.2023]
161. 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: 07.07.2022]
162. 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: 27.07.2023]
163. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne 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.
168. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-773 bis D-777) + Ivacaftor (D-793 bis D-797). Stenografisches Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7551/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-619_TrG.pdf

- [ba.de/downloads/91-1031-793/2022-06-27_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773-D-777_Ivacaftor-D-793-D-797.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-793/2022-06-27_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773-D-777_Ivacaftor-D-793-D-797.pdf). [Zugriff am: 24.08.2023]
169. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1612-20.
170. Lee T, Sawicki GS, Altenburg J, Millar SJ, Geiger JM, Jennings MT, et al. EFFECT OF ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR ON ANNUAL RATE OF LUNG FUNCTION DECLINE IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS. *J Cyst Fibros*. 2022.
171. Cystic Fibrosis Trust. UK CF Registry Annual Data Report 2008. 2009.
172. IQVIA. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Analysis of predicted survival in CF patients with at least one F508del-CFTR mutation treated with Kaftrio®. 2023.
173. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros*. 2023.
174. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7320/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.07.2023]
175. 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: 21.08.2023]
176. 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8720/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-777_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.08.2023]
177. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7151/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]

178. 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: 14.08.2023]
179. 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: 27.07.2023]
180. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.08.2023]
181. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.07.2023]
182. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]
183. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]
184. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose,

- Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]
185. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]
186. 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 $\geq$ 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: 31.01.2023]
187. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]
188. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Orkambi - International non-proprietary name: Lumacaftor / Ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000. 2015. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf. [Zugriff am: 24.08.2023]
189. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. J Cyst Fibros. 2011;10 Suppl 2:S7-15.
190. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008;7(5):450-3.
191. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/bberichtsband_2017.pdf. [Zugriff am: 14.08.2023]
192. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/bberichtsband_2018.pdf. [Zugriff am: 14.08.2023]
193. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/bberichtsband_2019.pdf. [Zugriff am: 14.08.2023]

194. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf. [Zugriff am: 14.08.2023]
195. Nennstiel U, Genzel-Boroviczeny O, Odenwald B, Ensenauer R, Rossi R, Hoffmann GF, et al. S2k-Leitlinie: Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose. AWMF online. 2022.
196. Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barben J, Bargon J, Blankenstein O, Bremer W, et al. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. AWMF online 2013.
197. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015;14(6):706-13.
198. Statistical Consulting & Data Science GmbH (STAT-UP). Mukoviszidose Registeranfrage Vertex. Mutationen bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren. 2023.
199. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen), Bevölkerungsstand zum 31.03.2023. 2023.
200. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF22Bund Juni 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf. [Zugriff am: 06.09.2023]
201. Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH. Eigene Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Anwendungsgebiet E. 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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg)	Oral: 1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg morgens und 1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor 59,5 mg abends	Kontinuierlich	365
	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht ≥ 14 kg)	Oral: 1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor 75 mg abends	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care (BSC)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf	Patientenindividuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	dem zweiten Allel unbekannt ist			
<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> Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

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

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

Die empfohlene Dosis für (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg beträgt täglich einen Beutel Granulat à 60 mg Ivacaftor/40 mg Tezacaftor/80 mg Elexacaftor morgens und einen Beutel Granulat à 59,5 mg Ivacaftor abends (Tagesgesamtdosis: 119,5 mg Ivacaftor/40 mg Tezacaftor/80 mg Elexacaftor). Für (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg beträgt die empfohlene Dosierung einen Beutel Granulat à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor morgens und einen Beutel Granulat à 75 mg Ivacaftor abends (Tagesgesamtdosis: 150 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (1). Die Behandlungsstrategie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert die Funktionsfähigkeit der CFTR-Kanalproteine sowie erhöht deren Anzahl. Dennoch stellt die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) keine Heilung der CF dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime. Da es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel um ein Arzneimittel-Regime handelt, werden für die korrekte Darstellung des Verbrauchs und die Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Abschnitt 3.3 in den folgenden Tabellen stets „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)“ als zu bewertendes Arzneimittel ausgewiesen.

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Best Supportive Care):

Für die zVT von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelner Behandlungsmodus zu beschreiben. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar. Mukolytische

Arzneimittel verringern die Viskosität (Zähigkeit) des Bronchialsekrets. Bronchodilatoren erweitern die Atemwege und entzündungshemmende Präparate helfen bei der Therapie von CF-Patienten mit Asthma. Die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (6% 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 des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Neben den medikamentösen Therapien werden auch physiotherapeutische Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion angewendet. Darüber hinaus wird Untergewicht zudem oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden dauerhaft über das ganze Jahr hinweg eingesetzt. Bei den zuvor genannten Therapieoptionen ist zu beachten, dass manche Arzneimittel erst ab einem höheren Alter (>5 Jahren) zugelassen sind. Da die BSC patientenindividuell unterschiedlich ist, können in diesem und in den folgenden Abschnitten nur beispielhaft repräsentative Arzneimittel angegeben werden.

In Tabelle 3-9 sind die in diesem Zusammenhang ausgewählten, repräsentativen Beispiele für die verschiedenen Arzneimittel aufgeführt, die bei (Klein-)Kindern mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden und über eine entsprechende Zulassung in der Indikation CF oder Altersgruppe verfügen.

Tabelle 3-9: Repräsentative Beispiele für Arzneimittel zur symptomatischen Therapie von CF-Patienten (BSC)

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

Tabelle 3-10 zeigt die unterschiedlichen, dauerhaft, täglich und bis zu 365 Tage im Jahr angewendeten Arzneimittel, die bei (Klein-)Kindern mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren eingesetzt werden, zusammen mit ihren Behandlungsmodi.

Tabelle 3-10: Behandlungsmodi der dauerhaft verwendeten Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der CF (BSC) (repräsentative Beispiele)

Bezeichnung des im Rahmen der Best Supportive Care 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 2-3x täglich
Gernebcin®	Tobramycin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Inhalationslösung, täglich. Patientenindividuelle Dosierung
Pulmozyme®	Dornase alfa	CF-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC $>40\%$ des Normalwertes	Ampulle mit 2,5 mg Dornase alfa zur Anwendung im Vernebler 1x täglich
Kochsalz 6%	Hypertone Natriumchlorid-Lösung	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z. B. bei Mukoviszidose	4 ml Inhalationslösung, 2-4 x täglich
Pankreatin 10.000 Laves®	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
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2-6).			

Die Angaben und Informationen zu den für die zVT beispielhaften Therapien wurden den entsprechenden Fachinformationen bzw. Gebrauchsanweisungen entnommen (2-6).

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			
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht von ≥10 kg bis <14 kg)	Oral: 1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg morgens und 1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor 59,5 mg abends	365
	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht ≥14 kg)	Oral: 1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor 75 mg abends	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care (BSC)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist	Patientenindividuell	Patientenindividuell

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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> Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 3-12 zeigt die verschiedenen angewendeten Arzneimittel, die bei (Klein-)Kindern mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren eingesetzt werden, zusammen mit der empfohlenen Behandlungsdauer. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus der jeweiligen Fachinformation stark abweichen.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr bei repräsentativen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Colistin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampulle mit 40-80 mg Colistimethat-Natrium zur Anwendung im Vernebler 2-3x täglich	365
Tobramycin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Inhalationslösung, täglich. Patientenindividuelle Dosierung	365
Dornase alfa	CF-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC $>40\%$ des Normalwertes	Ampulle mit 2,5 mg Dornase alfa zur Anwendung im Vernebler 1x täglich	365
Hypertone Natriumchlorid-Lösung	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z. B. bei Mukoviszidose	4 ml Inhalationslösung, 2-4 x täglich	365
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	365
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2-6).			

Die Informationen zu den Behandlungsmodi der für die zVT beispielhaften Therapien wurden den entsprechenden Fachinformationen und Gebrauchsanweisungen entnommen (2-6).

Für die zVT von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird die jeweilige BSC herangezogen, die sich in ihrer Gesamtheit nicht als ein spezifisches jährliches Behandlungsintervall beschreiben lässt, sondern individuell unterschiedlich nach den jeweiligen Bedürfnissen angepasst verordnet wird.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elxacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg)	365	1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elxacaftor 60 mg/40 mg/ 80 mg morgens und 1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor 59,5 mg abends (Tagesgesamt-dosis: 119,5 mg/40 mg /80 mg)	Ivacaftor: $119,5 \text{ mg} \times 365 = 43,62 \text{ g}$ Tezacaftor: $40 \text{ mg} \times 365 = 14,60 \text{ g}$ Elxacaftor: $80 \text{ mg} \times 365 = 29,20 \text{ g}$

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht ≥ 14 kg)	365	1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor 75 mg/50 mg/ 100 mg morgens und 1x täglich einen Beutel Granulat Ivacaftor 75 mg abends (Tagesgesamt-dosis: 150 mg/50 mg/ 100 mg)	Ivacaftor: $150 \text{ mg} \times 365 = 54,75 \text{ g}$ Tezacaftor: $50 \text{ mg} \times 365 = 18,25 \text{ g}$ Elexacaftor: $100 \text{ mg} \times 365 = 36,50 \text{ g}$
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care (BSC)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patientenindividuell
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu den Dosierungen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen (1).

Für die zVT wird die jeweilige BSC herangezogen. Diese richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Daher ist der einzelne Jahresdurchschnittsverbrauch für BSC nicht sinnvoll darstellbar.

Tabelle 3-14 zeigt die verschiedenen Arzneimittel, die bei Patienten mit CF eingesetzt werden können, zusammen mit dem entsprechenden Jahresdurchschnittsverbrauch. Dabei handelt es sich hier um theoretische Werte, die von der realen Patientensituation deutlich abweichen können.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch repräsentativer bei CF eingesetzter Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Colistin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	365	2-3 x 1-2 Mio. I.E. (2-6 Mio. I.E.)	365 x 2 Mio. I.E. = 730 Mio. I.E. bis 365 x 6 Mio. I.E. = 2,19 Mrd. I.E. pro Jahr
Tobramycin	CF-Patienten mit chronischer Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	365	Patienten-individuell ^a	Patientenindividuell
Dornase alfa	CF-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer FVC $> 40\%$ des Normalwertes	365	1 x 2,5 mg	365 x 2,5 mg = 0,9125 g pro Jahr
Hypertone Natriumchlorid-Lösung	Patienten mit Schleimverfestigung in den unteren Atemwegen, z. B. bei Mukoviszidose	365	2-4 x 4 mL	365 x 8 mL = 2,920 L bis 365 x 16 mL = 5,840 L pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Pankreatin	Patienten mit gestörter Funktion des exokrinen Pankreas, die mit einer Maldigestion einhergeht; bei CF zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse	365	Patienten-individuell ^a	Patientenindividuell
a: Da die Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht des CF-Patienten variiert, wird der Jahresdurchschnittsverbrauch mit patientenindividuell angegeben. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2-6).				

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe wurden den entsprechenden Fachinformationen und Gebrauchsanweisungen entnommen (2-6).

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 10.811,84 € (28 Beutel Granulat à 60 mg Ivacaftor/40 mg Tezacaftor/80 mg Elexacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 9.752,35 € (2,00 € ^a ; 1.057,49 € ^b)
	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 10.811,84 € (28 Beutel Granulat à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 9.752,35 € (2,00 € ^a ; 1.057,49 € ^b)
	<u>Ivacaftor (59,5 mg):</u> 6.035,41 € (28 Beutel Granulat à 59,5 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor (59,5 mg):</u> 5.443,55 € (2,00 € ^a ; 589,86 € ^b)
	<u>Ivacaftor (75 mg):</u> 6.035,41 € (28 Beutel Granulat à 75 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor (75 mg):</u> 5.443,55 € (2,00 € ^a ; 589,86 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best Supportive Care (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: 01.09.2023).		

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

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor):

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) 28 Beutel Granulat beträgt für die Wirkstärken 60 mg/40 mg/80 mg und 75 mg/50 mg/100 mg 10.811,84 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 2,00 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (12% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 1.057,49 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kaftrio® in Höhe von 9.752,35 €.

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor (Kalydeco®) 28 Beutel Granulat beträgt für die Wirkstärken 59,5 mg und 75 mg 6.035,41 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 2,00 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (12% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 589,86 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kalydeco® in Höhe von 5.443,55 €.

Best Supportive Care (BSC):

Tabelle 3-16 zeigt eine repräsentative Auswahl der Arzneimittel, 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 3-16: Kosten repräsentativer, bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit CF, verwendeter Arzneimittel

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)	894,37 € (56 Flaschen à 80 mg Colistimethat-Natrium entsprechend 1 Mio. I.E.)	850,46 € (2,00 € ^a ; 41,91 € ^b)
Tobramycin (GERNEBCIN, Infectopharm)	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Dornase alfa (PULMOZYME, Roche)	1.290,54 € (30 Ampullen 2,5 mL à 2,5 mg [2.500 E.])	1.167,12 € (2,00 € ^a ; 121,42 € ^b)
Hypertone Natriumchlorid-Lösung (Kochsalz 6% Inhalat, Pädia®)	44,98 € (60 Ampullen 4 ml à 240 mg)	44,98 €
Pankreatin (Pankreatin 10.000 Laves®)	Patientenindividuell	Patientenindividuell
a: Pflichtrabatt der Apotheke b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2023), (2-6).		

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. Dies bestätigen auch die vorliegenden G-BA-Beschlüsse im Anwendungsgebiet der CF, in der die Kosten als patientenindividuell ausgewiesen werden (7-12). Aus diesem Grund werden in Abschnitt 3.3.3 zwar die Kosten für

einzelne Arzneimittel 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 3-17 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die	-	-	-

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
	heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg)			
	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht ≥ 14 kg)	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care (BSC)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im	Patientenindividuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell

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
	CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor entnommen (1, 13). Für diese Wirkstoffe fallen keine zusätzlichen 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 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg)	-	-

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
	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht ≥ 14 kg)	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care (BSC)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 Arzneimittelposten 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 3-20: 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 Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg)	Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor 127.128,85 € Ivacaftor 70.960,56 €	-	-	198.089,41 €
	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf	Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor 127.128,85 € Ivacaftor 70.960,56 €	-	-	198.089,41 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht ≥ 14 kg)				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care (BSC)	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Eigene Berechnung nach (14).					

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

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 Kosten der BSC werden daher nicht die in Tabelle 3-16 genannten Kosten einzelner Arzneimittel herangezogen, sondern es wird auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen, allgemein jedoch den Ausführungen des G-BA gefolgt, der die Kosten als patientenindividuell ausweist.

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 (15).

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 (16).

Neben den Kosten für Arzneimittel 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 (17, 18).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel

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

Derzeit steht für Patienten in der Zielpopulation kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung. Es ist daher davon auszugehen, dass sukzessive alle in Frage kommenden Patienten behandelt werden könnten.

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

In Teil B der Studie VX20-445-111 traten Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über die gesamte Behandlungsdauer von 24 Wochen bei 1,3% der Patienten auf. 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.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich 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 Therapieinitiation und der insgesamt aus diesen Faktoren resultierenden Variabilität der tatsächlichen Arzneimittelkosten wird hier auf die Angabe eines konkreten Betrags für die Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer Taxe (Stand: 01.09.2023) entnommen. Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen bzw. Gebrauchsanweisungen entnommen.

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Excel (14).

Der Beschreibung der Behandlungskosten von Patienten mit CF liegen Studien zugrunde, die aus einer orientierenden Literatursuche (Stand: September 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 Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
2. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation GERNEBCIN 40 mg/1 ml und GERNEBCIN 80 mg/2 ml. Stand: August. 2021.
3. Nordmark Pharma GmbH. Fachinformation Pankreatin Laves 10.000 Ph.Eur.-Einheiten. Stand: Februar. 2021.
4. Pädia GmbH. Gebrauchsinformation Kochsalz 6% Inhalat Pädia®. Stand der Information: März. 2021.
5. TEVA GmbH. Fachinformation Colistin CF 1 Million I.E., Pulver und Lösungsmittel. Stand: Mai. 2019.
6. Roche Pharma AG. Fachinformation Pulmozyme®. Stand: April. 2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.08.2023]
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: 27.07.2023]
 9. 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: 21.08.2023]
 10. 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8726/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.08.2023]
 11. 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8720/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-777_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.08.2023]
 12. 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8031/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-689_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.08.2023]
 13. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco: Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
 14. Vertex Pharmaceuticals (Germany) Limited. Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel. Anwendungsgebiet E. 2023.

15. Chevreul 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. *Eur J Health Econ.* 2016;17 Suppl 1:7-18.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros.* 2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben entstammen der deutschen SmPC für Kafrio (1).

4.1 Anwendungsgebiete

Kafrio-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Pädiatrische Patienten von 2 bis unter 6 Jahren sollten entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 3-21 behandelt werden.

Tabelle 3-21: Dosierungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren

Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddos
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor/ 80 mg Elexacaftor:	Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor:
	≥ 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor:

Die Morgen- und Abenddos

Versäumte Dosis

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

Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind seit:

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

ODER

- der versäumten Abenddosis, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 3-22 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

Tabelle 3-22: Dosierungsschema bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

Alter	Körpergewicht	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Jeden Tag abwechseln: • Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor / 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) am ersten Tag • Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor (IVA) am nächsten Tag Keine abendliche IVA-Granulatdosis.	Ein Beutel Granulat mit IVA 60 mg / TEZ 40 mg / ELX 80 mg zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche IVA-Granulatdosis.
2 bis unter 6 Jahre	≥ 14 kg	Jeden Tag abwechseln: • Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) am ersten Tag • Ein Beutel Granulat mit 75 mg IVA am nächsten Tag Keine abendliche IVA-Granulatdosis.	Ein Beutel Granulat mit IVA 75 mg / TEZ 50 mg / ELX 100 mg zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche IVA-Granulatdosis.

Besondere Patientengruppen***Eingeschränkte Leberfunktion***

Die Behandlung wird bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Kaftrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3-23).

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

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 3-23) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Tabelle 3-23: Anwendungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion

Alter	Gewicht	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Keine Dosisanpassung	Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt. Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden: • Tage 1-3: ein Beutel Granulat mit IVA 60 mg / TEZ 40 mg / ELX 80 mg pro Tag • Tag 4: keine Dosis • Tage 5-6: ein Beutel Granulat mit IVA 60 mg / TEZ 40 mg / ELX 80 mg pro Tag • Tag 7: keine Dosis Das obige Dosierungsschema wird wöchentlich wiederholt. Die Abenddosis des IVA-Granulats sollte nicht eingenommen werden.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

Alter	Gewicht	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
2 bis unter 6 Jahre	≥ 14 kg	Keine Dosisanpassung	Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt. Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden: • Tage 1-3: ein Beutel Granulat mit IVA 75 mg / TEZ 50 mg / ELX 100 mg pro Tag • Tag 4: keine Dosis • Tage 5-6: ein Beutel Granulat mit IVA 75 mg / TEZ 50 mg / ELX 100 mg pro Tag • Tag 7: keine Dosis Das obige Dosierungsschema wird wöchentlich wiederholt. Die Abenddosis des IVA-Granulats sollte nicht eingenommen werden.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Der gesamte Inhalt jedes Granulatbeutels sollte mit einem Teelöffel (5 ml) altersgerechter weicher Nahrung oder Flüssigkeit vermischt und die Mischung vollständig verzehrt werden. Die Nahrung oder Flüssigkeit sollte maximal Raumtemperatur haben. Jeder

Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nach dem Mischen ist das Arzneimittel nachweislich eine Stunde lang stabil und sollte daher während dieses Zeitraums eingenommen werden. Einige Beispiele für weiche Nahrungsmittel oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst oder Gemüse, Joghurt, Wasser, Milch oder Saft. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine Zwischenmahlzeit sollte unmittelbar vor oder nach der Einnahme eingenommen werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Transaminasenanstiege und Leberschädigung

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

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen Patienten festgestellt, die mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA behandelt wurden. Bei Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA einnehmen, waren diese Anstiege manchmal von Anstiegen des Gesamtbilirubins begleitet. Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins werden vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen in Erwägung zu ziehen. Bei ALT oder AST-Werten $>5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs (ULN, upper limit of normal) oder ALT oder AST-Werten $>3 \times$ ULN und Bilirubin $>2 \times$ ULN ist die Behandlung zu unterbrechen und die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung der Transaminasenanstiege sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3-23).

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

Depressionen

Bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, liegen Berichte über Depressionen (einschließlich Suizidgedanken und Suizidversuch) vor, die in der Regel innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsbeginn und bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte auftraten. In einigen Fällen wurde über eine Verbesserung der Symptome nach Dosisreduktion oder nach dem Absetzen der Behandlung berichtet. Patienten (und Betreuer) sind darauf hinzuweisen, dass sie auf depressive Verstimmungen, Suizidgedanken oder ungewöhnliche Verhaltensänderungen achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen müssen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion / terminaler Niereninsuffizienz vor. Daher sollte die Anwendung bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der SmPC).

Patienten nach Organtransplantation

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

Hautausschläge

Die Häufigkeit von Hautausschlägen war bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hormonelle Kontrazeptiva eine Rolle beim Auftreten von Hautausschlägen spielen. Bei Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und einen Hautausschlag entwickeln, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA ohne hormonelle Kontrazeptiva angemessen ist. Wenn der Hautausschlag nicht zurückkehrt, kann auch die Wiederaufnahme der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC).

Ältere Patienten

In die klinischen Studien zu IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene. Die Dosisempfehlungen beruhen auf dem pharmakokinetischen Profil und den Erkenntnissen aus klinischen Studien mit Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) und Ivacaftor (IVA)-Monotherapie (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von IVA deutlich vermindert und es wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei IVA/TEZ/ELX und IVA führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC).

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöht. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA muss angepasst werden, wenn sie gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 3-22 in Abschnitt 4.2 der SmPC).

Katarakte

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

CYP3A-Induktoren

ELX, TEZ und IVA sind Substrate von CYP3A (IVA ist ein sensitives Substrat von CYP3A). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren kann unter Umständen zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit und folglich zu einer verminderten Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer deutlichen Abnahme der Fläche unter der Kurve (AUC) von IVA um 89 %. Demnach ist auch zu erwarten, dass die Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren ebenfalls herabgesetzt sein wird; die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Beispiele für starke CYP3A-Induktoren sind:

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

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte die AUC von ELX um das 2,8-Fache und die AUC von TEZ um das 4,0- bis 4,5-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol und Ketoconazol erhöhte sich die AUC von IVA um das 15,6-Fache bzw. das 8,5-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA sollte reduziert werden, wenn diese gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Tabelle 3-22 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der SmPC).

Beispiele für starke CYP3A-Inhibitoren sind:

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

Simulationen deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit den mäßigen CYP3-Inhibitoren Fluconazol, Erythromycin und Verapamil die AUC von ELX und TEZ um das etwa 1,9-Fache bis 2,3-Fache erhöhen könnte. Die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol erhöhte die IVA-AUC um das 2,9-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und von IVA ist zu reduzieren, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 3-22 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der SmPC).

Beispiele für mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Fluconazol
- Erythromycin

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

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

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

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass TEZ ein Substrat für den Aufnahme-Transporter OATP1B1 (Organo-Anion-Transporter B1) und die Efflux-Transporter P-gp und BCRP ist. TEZ ist kein Substrat von OATP1B3. Es ist aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem TEZ mit keiner erheblichen Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Tezacaftor durch gleichzeitig angewendete Inhibitoren von OATP1B1, P-gp oder BCRP zu rechnen. Die Bioverfügbarkeit von M2-TEZ (einem TEZ-Metaboliten) kann jedoch durch P-gp-Inhibitoren erhöht werden. Bei der Anwendung von P-gp-Inhibitoren (wie z. B. Ciclosporin) zusammen mit IVA/TEZ/ELX ist daher Vorsicht geboten.

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

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

CYP2C9-Substrate

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

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA oder TEZ/IVA mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte sich die AUC von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch IVA übereinstimmt. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder

länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

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

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

Hormonelle Kontrazeptiva

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob ELX, TEZ, IVA oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass ELX, TEZ und IVA in die Milch von laktierenden weiblichen Ratten ausgeschieden

werden (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX verzichtet werden soll/die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es liegen Berichte über Schwindelgefühl bei Patienten unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA, TEZ/IVA in Kombination mit IVA und unter IVA-Monotherapie vor (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Patienten mit Schwindelgefühl sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (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.

Die folgenden Informationen wurden Anhang IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) des EPAR entnommen (1).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der SmPC).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die im Template oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (1). Dort ist folgendes dazu aufgeführt:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **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
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit bei Kindern mit CF, die heterozygot für F508del und 2 bis einschließlich 5 Jahre alt sind, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine registergestützte Studie zur Langzeitwirksamkeit durchführen, welche die Krankheitsprogression bei Kindern mit CF, die heterozygot für F508del-CFTR und bei Beginn der Behandlung mit Kaftrio 2 bis einschließlich 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer mitgeführten merkmalsgleichen Kohorte von Kindern mit CF, die keine Behandlung mit Kaftrio erhalten haben, und zusätzlich mit einer longitudinalen historischen Kohorte nach einem vereinbarten Protokoll vergleicht, und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen.	Einreichung des vollständigen Protokolls bis Juni 2024 Abschluss der Rekrutierung bis Dez. 2024 Abschlussbericht fällig am 31. Dez. 2029

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in der folgenden Tabelle 3-24. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU-Risk-Management-Plan für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) entnommen (2).

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Anfälligkeit für Infektionen mit Influenzaviren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der SmPC bzw. in Abschnitt 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Lebertoxizität	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der SmPC bzw. in den Abschnitten 2 und 4 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Wichtige potentielle Risiken	
Katarakt	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der SmPC bzw. in Abschnitt 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Fehlende Information	
Einnahme durch Schwangere oder Stillende	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der SmPC bzw. in Abschnitt 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Langzeitverträglichkeit	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der SmPC bereitgestellt. Bei Kafrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Mäßige bis schwere Lebererkrankungen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der SmPC bzw. in den Abschnitten 2 und 3 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kafrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Einnahme durch Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der SmPC bzw. in den Abschnitten 1 und 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kafrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- Der SmPC zu Kaftrio (zuzüglich Kalydeco) (deutsch) (1).
- Dem EU-Risk Management-Plan zu Kaftrio (zuzüglich Kalydeco) (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. EU Risk Management Plan for KAFTRIO (elexacaftor in combination with tezacaftor and ivacaftor). Version 8.1. 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>sollte</u> das Vorliegen von mindestens einer F508del-Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden. (S. 34, Abschnitt 4.2 der SmPC)	ja
2.	Kontrolle der Transaminasewerte	Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins werden vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich <u>empfohlen</u> . (S. 39, Abschnitt 4.4 der SmPC)	nein
3.	Augenuntersuchung	Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Augenuntersuchungen <u>empfohlen</u> (S. 40, Abschnitt 4.4 der SmPC)	
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
4.	Überprüfung des INR-Wertes	IVA kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit IVA/TEZ/ELX und IVA eine Überwachung der INR (International Normalized Ratio) <u>empfohlen</u> . (S. 42, Abschnitt 4.5 der SmPC)	nein
5.	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA oder TEZ/IVA mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte sich die AUC von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch IVA übereinstimmt. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es <u>muss</u> eine angemessene Überwachung durchgeführt werden. ELX und M23-ELX hemmen die Aufnahme durch OATP1B1 und OATP1B3 in vitro. TEZ/IVA erhöhten die AUC von Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, um das 1,2-Fache. Bei Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, wie z. B. Statine, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid, kann die gleichzeitige Anwendung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten von OATP1B1 oder OATP1B3 ist Vorsicht geboten und es <u>muss</u> eine angemessene Überwachung	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		erfolgen. Bilirubin ist ein OATP1B1- und OATP1B3-Substrat. In Studie 445-102 wurden leichte Anstiege des mittleren Gesamtbilirubins beobachtet (Veränderung um bis zu 4,0 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert). Dieser Befund stimmt überein mit der In-vitro-Hemmung der Bilirubin-Transporter OATP1B1 und OATP1B3 durch ELX und M23-ELX. ELX und IVA sind BCRP-Inhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln erhöhen, die BCRP-Substrate sind, wie z. B. Rosuvastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit BCRP-Substraten <u>ist</u> eine entsprechende Überwachung erforderlich. (S. 42, Abschnitt 4.5 der SmPC)	
Überdosierung			
6.	Überprüfung der Vitalparameter	Bei einer Überdosierung mit IVA/TEZ/ELX steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 47, Abschnitt 4.9 der SmPC)	nein
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

November 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.

2023/Q3 (2)

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM). 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 05.09.2023]