

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	49
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet A	14
Tabelle 1-9: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet B	20
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	51
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	52
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	53
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	54
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	54
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	55
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	56

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	zystische Fibrose (<i>cystic fibrosis</i>)
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LUM	Lumacaftor
PE	pulmonale Exazerbation
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RF	Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (<i>residual function</i>)
RR	Relatives Risiko
SF-12	<i>12-Item Short Form Health Survey</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEZ	Tezacaftor
UE	unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Anschrift:	Sonnenstr. 19 / Zugang 2, 2. Stock 80331 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Annette Schmeding
Position:	Director Market Access Europe East
Adresse:	Sonnenstr. 19 / Zugang 2, 2. Stock 80331 München
Telefon:	Tel. +49 89 20602- 9933
Fax:	Fax +49 89 20602-9907
E-Mail:	Annette_Schmeding@vrtx.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
Anschrift:	2 Kingdom Street London W2 6BD Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor)
Handelsname:	Kalydeco®
ATC-Code:	R07AX02

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die CF wird durch Defekte im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) Protein verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen. Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt. Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist. Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu einem unzureichenden Transport von Chloridionen und es kommt zu pathologischen Veränderungen und zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe wie Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane.

CFTR-Modulatoren gehören zu einer neuen pharmakologischen Klasse von Wirkstoffen, die sich spezifisch gegen den durch die vorliegende Mutation im CFTR-Gen verursachten Defekt des CFTR-Proteins richten und somit im Gegensatz zu den symptomatischen Behandlungsansätzen direkt gegen die Ursache der zystischen Fibrose wirken. Es handelt sich um kleine Moleküle mit einer hohen Bioverfügbarkeit, die direkt an den CFTR-Proteinen ansetzen und deren Struktur oder Funktion verändern. Es werden zwei Formen von CFTR-Modulatoren unterschieden:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *CFTR-Korrektoren* (Lumacaftor, Tezacaftor) erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran, indem sie die zelluläre Faltung und Prozessierung fehlerhafter CFTR-Proteine korrigieren und deren Stabilität und den Transport zur Zelloberfläche verbessern.
- *CFTR-Potentiatores* (Ivacaftor) verbessern die Funktion der CFTR-Proteine in der Zellmembran. Ivacaftor erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal im geöffneten Zustand vorliegt und verbessert dadurch den Transport von Chloridionen.

Die Behandlung mit den beiden Wirkstoffen Ivacaftor und Tezacaftor und bei Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (hF508del) oder heterozygoten F508del-Mutation und einer Residual Function Mutation (F508del/RF) auf dem zweiten Allel im CFTR-Gen moduliert und verbessert direkt die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. Tezacaftor, ein CFTR-Korrektor, erhöht die Anzahl der verfügbaren CFTR-Proteinkanäle in der Zellmembran. Da diese aufgrund der F508del-Mutation jedoch nicht vollumfänglich funktionsfähig sind, wird die umfassende Wirksamkeit erst durch die Kombination mit einem CFTR-Potentiator (Ivacaftor) erreicht, welcher die Funktion der in der Zellmembran verfügbaren CFTR-Proteinkanäle verbessert.

Dennoch bewirkt diese krankheitsmodifizierende, kausale Form der Behandlung keine Heilung der zystischen Fibrose und bedarf ebenfalls einer lebenslangen Anwendung, die durch die individuelle symptomatische Therapie ergänzt wird. Für Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers), ist mit Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) nach Lumacaftor/Ivacaftor eine weitere kausale Therapie verfügbar. Das Wirkprinzip von Tezacaftor/Ivacaftor entspricht vom Konzept dem von Lumacaftor/Ivacaftor: der Kombination eines CFTR-Korrektors (Tezacaftor bzw. Lumacaftor) mit einem CFTR-Potentiator (Ivacaftor). Im Vergleich zu Lumacaftor hat Tezacaftor vorteilhafte Pharmakokinetik-Parameter (PK-Parameter) nachgewiesen, die auf eine verbesserte Verfügbarkeit in der Lunge hinweisen. Darüber hinaus führt Tezacaftor, im Gegensatz zu Lumacaftor, nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen. Insgesamt wird ein verbessertes Verträglichkeitsprofil erwartet, wie es sich bereits in den Zulassungsstudien gezeigt hat.

Für Patienten mit einer F508del-Mutation auf einem Allel und einem der von der Zulassung umfassten Residual-Function-Mutationen (RF-Mutation) (siehe Anwendungsgebiet B des Nutzendossiers) steht mit Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) die erste für diese Patientenpopulation zugelassene kausale Therapie zur Verfügung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg -Tabletten bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del).	10.10.2018	A
Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg -Tabletten bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T). (F508del/RF).	10.10.2018	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> oder <i>S549R</i>	23.07.2012 bzw. 28.07.2014 bzw. 16.11.2015
Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen vorliegt	16.11.2015

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor plus Best Supportive Care (BSC)
B	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	Best Supportive Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 09. August 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer 2017-B-086). Darin wurde u.a. das Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) erörtert. Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet A folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: Für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor. Alle in den Studien eingeschlossen Patienten sollen darüber hinaus die bestmögliche symptomatische Therapie zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erhalten (*Best Supportive Care*, BSC).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für das Anwendungsgebiet B hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: Für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (F508del/RF), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC.

Da die Zulassung von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) erfolgte, sind die Bestandteile des Beratungsgesprächs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) nicht bindend. Trotz des Bestehens des Status sowohl von Ivacaftor als auch Tezacaftor/Ivacaftor als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wird in der Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4 A und 4 B der Festlegung der zVT durch den G-BA trotzdem gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet A

	Effektschätzer des indirekten Vergleichs	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR	
	[95% KI]	
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24 [%]	adj. mittl. Änd.: 2,250 [0,619;3,880]	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24 [%]	adj. mittl. Änd.: 3,560 [0,731;6,389]	Diese Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24		
Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 1,66 [1,15;2,41]	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 1,43 [0,88;2,33]	Zusatznutzen nicht belegt
Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 2,66 [0,99;7,12]	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) zu Woche 24 [kg/m ²]	-	
Europa	adj. mittl. Änd.: -0,047 [-0,245;0,339]	Zusatznutzen nicht belegt
Nordamerika	adj. mittl. Änd.: -0,398 [-0,735;-0,061]	Hinweis auf geringeren Nutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</p> <p>Jedwede PE:</p>	<p>-</p> <p>< 18 Jahre RR: 2,39 [1,08;5,27]</p> <p>≥ 18 Jahre RR: 0,88 [0,61;1,29]</p> <p>Antibiotika=ja RR: 0,84 [0,55;1,29]</p> <p>Antibiotika=nein RR: 1,55 [0,86;2,81]</p>	<p>Hinweis auf geringeren Nutzen</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:</p>	<p>-</p> <p>FEV₁% < 40% RR: 0,87 [0,36;2,09]</p> <p>FEV₁% ≥ 40% RR: 1,36 [0,77;2,43]</p> <p>männlich RR: 0,85 [0,34;2,10]</p> <p>weiblich RR: 1,61 [0,89;2,92]</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>PE mit notwendiger Hospitalisierung:</p>	<p>RR: 1,90 [1,003;3,60]</p>	<p>Hinweis auf geringeren Nutzen</p>
<p>Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</p>	<p>-</p> <p>< 18 Jahre HR: 2,599 [1,034;6,531]</p> <p>≥ 18 Jahre HR: 0,851 [0,535;1,353]</p> <p>Antibiotika=ja HR: 0,780 [0,464;1,310]</p> <p>Antibiotika=nein HR: 1,637 [0,797;3,363]</p>	<p>Hinweis auf geringeren Nutzen</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</p>	<p>HR: 1,349 [0,782;2,328]</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</p>	<p>HR: 2,057 [1,044;4,054]</p>	<p>Hinweis auf geringeren Nutzen</p>
<p>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen</p> <p>Kontinuierliche Veränderung über 24 Wochen</p>	<p>-</p> <p>< 18 Jahre adj. mittl. Änd.: -4,495 [-10,187;1,198]</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Responderanalysen zu Woche 24 (cut-off Score-Zunahme \geq 4 Punkte)</p>	<p>\geq 18 Jahre FEV₁% < 40% FEV₁% \geq 40% Antibiotika=ja Antibiotika=nein P.aerug.=ja P.aerug.=nein</p>	<p>adj. mittl. Änd.: 5,234 [1,820;8,649] adj. mittl. Änd.: 12,503 [1,723;23,283] adj. mittl. Änd.: 2,033 [-1,054;5,120] adj. mittl. Änd.: 4,323 [0,464;8,181] adj. mittl. Änd.: -0,327 [-4,940;4,287] adj. mittl. Änd.: 4,586 [1,203;7,969] adj. mittl. Änd.: -0,535 [-6,393;5,324] RR: 1,34 [1,03;1,76]</p>	<p>Hinweis auf geringen Zusatznutzen Hinweis auf geringen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf geringen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf geringen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf geringen Zusatznutzen</p>
<p>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen</p>			
<p>Körperliches Wohlbefinden</p>	<p>< 18 Jahre \geq 18 Jahre Antibiotika=ja Antibiotika=nein Kochsalzlösung =ja Kochsalzlösung=nein Corticosteroide=ja Corticosteroide =nein</p>	<p>- Hedges' g: -0,578 [-1,043;-0,113] Hedges' g: 0,422 [0,157;0,687] Hedges' g: 0,264 [-0,031;0,558] Hedges' g: 0,232 [-0,139;0,603] Hedges' g: -0,067 [-0,376;0,243] Hedges' g: 0,405 [0,061;0,748] Hedges' g: 0,308 [0,008;0,608] Hedges' g: -0,110 [-0,466;0,246]</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt^b Zusatznutzen nicht belegt^b Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt^b Zusatznutzen nicht belegt^b Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>Rollenfunktion</p>	<p>< 18 Jahre \geq 18 Jahre P.aerug.=ja P.aerug.=nein</p>	<p>- Hedges' g: -0,691 [-1,289;-0,092] Hedges' g: 0,072 [-0,192;0,335] Hedges' g: 0,110 [-0,165;0,385] Hedges' g: -0,455 [-0,951;0,041]</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt^b Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>Vitalität</p>	<p>< 18 Jahre \geq 18 Jahre Bronchodil.=ja</p>	<p>- Hedges' g: -0,400 [-0,997;0,198] Hedges' g: 0,151 [-0,111;0,413] Hedges' g: 0,113 [-0,140;0,366]</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Bronchodil.=nein Corticosteroide=ja Corticosteroide =nein	Hedges' g: -0,939 [-1,762;-0,116] Hedges' g: -0,240 [-0,069;0,550] Hedges' g: -0,587 [-0,671;0,098]	Zusatznutzen nicht belegt ^a Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage		Hedges' g: -0,111 [-0,341;0,118]	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,123 [-0,104;0,350]	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		Hedges' g: -0,096 [-0,322;0,131]	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	Europa Nordamerika Bronchodil.=ja Bronchodil.=nein Corticosteroide=ja Corticosteroide =nein	- Hedges' g: 0,033 [-0,287;0,354] Hedges' g: -0,255 [-0,655;0,146] Hedges' g: 0,032 [-0,206;0,271] Hedges' g: -0,548 [-1,316;0,220] Hedges' g: 0,153 [-0,144;0,449] Hedges' g: -0,231 [-0,587;0,126]	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	Corticosteroide=ja Corticosteroide =nein	- Hedges' g: 0,317 [0,018;0,617] Hedges' g: 0,135 [-0,221;0,492]	Zusatznutzen nicht belegt ^b Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung	< 18 Jahre ≥ 18 Jahre Corticosteroide=ja Corticosteroide =nein	- Hedges' g: -0,461 [-1,056;0,133] Hedges' g: 0,249 [-0,015;0,513] Hedges' g: 0,266 [-0,044;0,576] Hedges' g: -0,202 [-0,585;0,181]	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme	Antibiotika=ja Antibiotika=nein Bronchodil.=ja Bronchodil.=nein	- Hedges' g: -0,118 [-0,425;0,189] Hedges' g: 0,113 [-0,280;0,506] Hedges' g: -0,012 [-0,262;0,241] Hedges' g: -0,490 [-1,309;0,329]	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,076 [-0,152;0,304]	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,018 [-0,740;0,776]	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität		Hedges' g: 0,284 [-0,475;1,044]	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage		Hedges' g: 0,026 [-0,730;0,782]	Zusatznutzen nicht belegt
Schulaktivitäten	P.aerug.=ja P.aerug.=nein	- Hedges' g: 0,322 [-0,695;1,340] Hedges' g: -0,764 [-1,931;0,404]	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		Hedges' g: 0,471 [-0,293;1,234]	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		Hedges' g: -0,003 [-0,763;0,757]	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: -0,926 [-1,693;-0,159]	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: -0,269 [-1,027;0,489]	Zusatznutzen nicht belegt
Respiratorische Symptome		Hedges' g: -0,080 [-0,840;0,681]	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme		kein indirekter Vergleich durchgeführt	-
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,367 [-0,397;1,130]	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 24		keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24		RR: 0,96 [0,91;1,02]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	männlich weiblich	- RR: 0,59 [0,24;1,42] RR: 1,62 [0,87;3,01]	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten		RR: 0,35 [0,09;1,40]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF		RR: 1,10 [0,82;1,49]	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten	FEV ₁ % < 40%	-	Zusatznutzen nicht belegt
	FEV ₁ % ≥ 40%	RR: 0,88 [0,25;3,13]	Zusatznutzen nicht belegt
	männlich	RR: 1,17 [0,82;1,67]	Zusatznutzen nicht belegt
	weiblich	RR: 0,79 [0,47;1,31]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis		RR: 1,57 [0,99;2,48]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Vermehrter Auswurf		RR: 0,76 [0,42;1,38]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Atemnot		RR: 1,15 [0,68;1,94]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Übelkeit		RR: 0,55 [0,25;1,21]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Kopfschmerzen		RR: 0,80 [0,38;1,68]	Zusatznutzen nicht belegt
		RR: 1,22 [0,72;2,06]	Zusatznutzen nicht belegt

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, NA = nicht berechenbar, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa

^b Unter Berücksichtigung der Relevanzschwelle erfolgt keine Interpretation des statistisch signifikanten Ergebnisses hinsichtlich eines Zusatznutzens – Details zur Interpretation siehe Text im Folgenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet B

	Effektschätzer	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR	
	[95% KI], p-Wert	
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]	adj. mittl. Änd.: 6,668 [5,491;7,844], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
männlich	adj. mittl. Änd.: 8,065 [6,043;10,088], p<0,0001	
weiblich	adj. mittl. Änd.: 5,547 [4,156;6,939], p<0,0001	
< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 12,439 [6,993;17,885], p<0,0001	
≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 5,747 [4,721;6,774], p<0,0001	
FEV ₁ % < 70%	adj. mittl. Änd.: 5,900 [4,549;7,251], p<0,0001	
FEV ₁ % ≥ 70%	adj. mittl. Änd.: 8,753 [6,320;11,186], p<0,0001	
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8		
Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 2,71 [2,01;3,67], p<0,0001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 3,58 [2,38;5,39], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 6,91 [3,01;15,85], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]	adj. mittl. Änd.: 11,157 [9,152;13,161], p<0,0001	Diese Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
männlich	adj. mittl. Änd.: 13,449 [9,951;16,947], p<0,0001	
weiblich	adj. mittl. Änd.: 9,278 [6,978;11,578], p<0,0001	
< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 19,057 [10,240;27,873], p<0,0001	
≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 9,874 [8,064;11,683], p<0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidity: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [kg/m ²]	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 0,822 [0,268;1,376], p=0,005	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 0,088 [-0,087;0,216], p=0,465	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [mmol/l]		adj. mittl. Änd.: -9,287 [-11,824;-6,751], p<0,0001	Kein eigenständiger Beleg für einen Zusatznutzen
	Klasse V Klassen II bis IV	adj. mittl. Änd.: -5,836 [-7,811;-3,860], p<0,0001 adj. mittl. Änd.: -16,812[-21,784;-11,841], p<0,0001	
Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (PE) innerhalb von 8 Wochen			
Jedwede PE:		RR: 0,57 [0,29;1,16], p=0,122	Zusatznutzen nicht belegt
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:		RR: 0,43 [0,14;1,37], p=0,154	Zusatznutzen nicht belegt
PE mit notwendiger Hospitalisierung:		RR: 0,60 [0,15;2,49], p=0,485	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,543 [0,256;1,147], p=0,110	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,407 [0,124;1,335], p=0,138	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,577 [0,136;2,441], p=0,455	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R Kontinuierliche Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 1,778 [-3,381;6,937], p=0,472	- Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 12,305 [9,575;15,034], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen zu Woche 8 (cut-off Score ≥ 4 Punkte Verbesserung)		RR: 1,87 [1,48;2,35], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8		
Körperliches Wohlbefinden	<p style="text-align: right;">-</p> <p>FEV₁% < 70% Hedges' g: 0,614 [0,340;0,889], p<0,0001</p> <p>FEV₁% ≥ 70% Hedges' g: 0,169 [-0,215;0,552], p=0,385</p> <p>Azithromycin=nein Hedges' g: 0,324 [0,036;0,612], p=0,028</p> <p>Azithromycin=ja Hedges' g: 0,677 [0,324;1,030], p=0,0002</p> <p>P. aerug.=negativ Hedges' g: 0,269 [-0,074;0,611], p=0,124</p> <p>P. aerug.=positiv Hedges' g: 0,635 [0,341;0,929], p<0,0001</p>	<p>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen</p>
Rollenfunktion	<p style="text-align: right;">-</p> <p>Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,554 [0,231;0,877], p=0,0009</p> <p>Kochsalzlösung=ja Hedges' g: -0,080 [-0,395;0,235], p=0,617</p>	<p>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
Vitalität	<p style="text-align: right;">-</p> <p>FEV₁% < 70% Hedges' g: 0,707 [0,428;0,986], p<0,0001</p> <p>FEV₁% ≥ 70% Hedges' g: 0,308 [-0,090;0,706], p=0,128</p> <p>Antibiotika=nein Hedges' g: 0,426 [0,153;0,699], p=0,002</p> <p>Antibiotika=ja Hedges' g: 0,853 [0,437;1,269], p<0,0001</p> <p>Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,812 [0,482;1,142], p<0,0001</p> <p>Kochsalzlösung=ja Hedges' g: 0,393 [0,075;0,711], p=0,016</p>	<p>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	P. aerug. =negativ P. aerug. = positiv	Hedges' g: 0,334 [-0,024;0,691], p=0,067 Hedges' g: 0,736 [0,439;1,033], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gefühlslage	Corticosteroide=nein Corticosteroide=ja	- Hedges' g: 0,042 [-0,300;0,383], p=0,809 Hedges' g: 0,455 [0,164;0,746], p=0,002	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen	FEV ₁ % < 40% FEV ₁ % ≥ 40%	- Hedges' g: -0,355 [-1,076;0,367], p=0,324 Hedges' g: 0,357 [0,125;0,589], p=0,003	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	Kochsalzlösung=nein Kochsalzlösung=ja	- Hedges' g: 0,398 [0,083;0,712], p=0,014 Hedges' g: 0,047 [-0,263;0,356], p=0,767	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	FEV ₁ % < 40% FEV ₁ % ≥ 40% Kochsalzlösung=nein Kochsalzlösung=ja	- Hedges' g: 0,048 [-0,668;0,764], p=0,891 Hedges' g: 0,062 [-0,168;0,293], p=0,596 Hedges' g: 0,405 [0,090;0,721], p=0,012 Hedges' g: -0,092 [-0,401;0,217], p=0,557	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,244 [0,024;0,464], p=0,030	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung	< 18 Jahre ≥ 18 Jahre Antibiotika=nein Antibiotika=ja	- Hedges' g: -0,071 [-0,758;0,616], p=0,834 Hedges' g: 0,864 [0,617;1,111], p<0,0001 Hedges' g: 0,601 [0,326;0,876], p<0,0001 Hedges' g: 1,088 [0,661;1,514], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gewichtsprobleme	FEV ₁ % < 40%	- Hedges' g: 0,884 [0,132;1,636], p=0,023	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	FEV ₁ % ≥ 40% Klasse V Klassen II bis IV Azithromycin=nein Azithromycin=ja	Hedges' g: 0,138 [-0,098;0,373], p=0,251 Hedges' g: 0,446 [0,154;0,739], p=0,003 Hedges' g: -0,070 [-0,422;0,282], p=0,694 Hedges' g: 0,029 [-0,262;0,320], p=0,843 Hedges' g: 0,472 [0,118;0,827], p=0,009	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: -0,236 [-0,456;-0,163], p=0,035	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8			
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: -0,629 [-1,956;0,727], p=0,316	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität		Hedges' g: -0,720 [-2,089;0,648], p=0,259	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage		Hedges' g: -0,516 [-1,860;0,828], p=0,402	Zusatznutzen nicht belegt
Schulaktivitäten		Hedges' g: -0,213 [-1,535;1,109], p=0,719	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		Hedges' g: 0,634 [-0,723;1,991], p=0,313	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		Hedges' g: -0,301 [-1,627;1,026], p=0,615	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: -0,861 [-2,251;0,529], p=0,191	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: -0,441 [-1,778;0,896], p=0,469	Zusatznutzen nicht belegt
Respiratorische Symptome		Hedges' g: 0,175 [-1,145;1,460], p=0,767	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,266 [-1,058;1,591], p=0,655	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: -0,231 [-1,553;1,092], p=0,698	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8	< 18 Jahre ≥ 18 Jahre Kochsalzlösung=nein Kochsalzlösung =ja	- Hedges' g: -0,107 [-0,705;0,492], p=0,7213 Hedges' g: 0,584 [0,341;0,826], p<0,0001 Hedges' g: 0,277 [-0,037;0,590], p=0,083 Hedges' g: 0,712 [0,390;1,034], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl des mentalen		Hedges' g: 0,249 [0,028;0,470], p=0,027	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8		Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 8	keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	RR: 0,95 [0,86;1,06], p=0,372	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	RR: 0,57 [0,25;1,32], p=0,189	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 0,00 [0,00;-], p=0,984	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte	RR: 2,00 [0,37;10,85], p=0,420	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome	männlich weiblich - RR: 0,20 [0,05;0,87], p=0,032 RR: 1,47 [0,55;3,89], p=0,440	Hinweis auf geringen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse	RR: 0,63 [0,34;1,17], p=0,141	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 8 Wochen ($\geq 5\%$): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,78 [0,61;0,997], p=0,047	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,93 [0,71;1,22], p=0,622	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,13 [0,74;1,71], p=0,569	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 1,55 [0,92;2,62], p=0,101	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,80 [0,50;1,27], p=0,345	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SF-12 = 12-Item Short Form Health Survey, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	ja
B	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Tezacaftor/Ivacaftor) wird im Folgenden zur besseren Lesbarkeit kurz als Tezacaftor/Ivacaftor bzw. TEZ/IVA bezeichnet.

Anwendungsgebiet A:

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 1-8 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV₁% zu Woche 24. Außerdem wurde anhand von Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten (3 %, 5 % und 10 % Verbesserung) untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter TEZ/IVA auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des zu Woche 24 versus Baseline) unter TEZ/IVA bezüglich des FEV₁% liegen bei 2,3 % des Normwertes im indirekten Vergleich zu LUM/IVA und sind statistisch signifikant. Die Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) im Vergleich zu LUM/IVA ist vom Patienten wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in der Bewältigung seines Alltags. Dies wird (siehe dazu später) auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt.

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keine der neun geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dies berechtigt zu einer Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Die mittlere relative Veränderung der FEV₁% mit 3,6 % Verbesserung unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich versus LUM/IVA, die statistisch signifikant ist, bestätigt das Ausmaß des Zusatznutzens, jedoch soll die relative Veränderung nur zur Bestätigung des Ergebnisses hinsichtlich der absoluten Verbesserung und nicht zu einer gesonderten Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Responderaten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für Schwellenwerte von 3 %, 5 % und 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten Effekt (relative Risiken zwischen ca. 1,4 und 2,7) eine statistisch signifikante Überlegenheit unter TEZ/IVA versus LUM/IVA für den Schwellenwert 3 %. Vor diesem Hintergrund wird das gezeigte Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 3 % als bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit als geringer Zusatznutzen eingeschätzt.

Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt (alle drei Operationalisierungen der Responderanalysen wie beschrieben) bei keinem der neun geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-106 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion unter TEZ/IVA über insgesamt mindestens 48 Wochen stabil bleibt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt der Lungenfunktion, dargestellt anhand der absoluten Änderung des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert (FEV₁%), konnte in der Gesamtschau der diskutierten Operationalisierungen gezeigt werden, dass mit dem nachgewiesenen Behandlungseffekt unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich

versus LUM/IVA bezüglich dieses Endpunktes (mittlere absolute Veränderung sowie Responderanalysen) ein geringer Zusatznutzen begründet ist. Es liegt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen geringen Zusatznutzen begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI

Zur Durchführung des indirekten Vergleichs der Veränderung des BMI von TEZ/IVA zu LUM/IVA lag ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich der Region der Studiendurchführung vor. Daher konnte der indirekte Vergleich nur innerhalb der Regionen durchgeführt werden. Im Ergebnis trat nur in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ein statistisch signifikanter Vorteil für LUM/IVA versus TEZ/IVA auf. Diese Verbesserung des BMI über 24 Wochen war für diese Subgruppe unter TEZ/IVA geringer als unter LUM/IVA.

Dieses Ergebnis scheint im Wesentlichen durch eine bezüglich der Region starke Heterogenität des Behandlungseffektes unter LUM/IVA versus Placebo begründet, bei der sich in der Meta-Analyse ein sehr ausgeprägter Behandlungseffekt im BMI nur in Nordamerika zeigte. Angesichts der Tatsache, dass es sich um randomisierte vergleichende Studien handelte, die zusätzlich doppelblind durchgeführt wurden, konnte schon bei der Nutzenbewertung für LUM/IVA versus Placebo (Vorgangsnummer: 2015-12-15-D-204) keine plausible Erklärung für diese Effektmodifikation gefunden werden. Eine vergleichbare Effektmodifikation in der RCT zu TEZ/IVA vs. Placebo wurde in der Studie VX14-661-106 nicht erneut beobachtet. Es war jedoch bei insgesamt in den Subgruppen bezüglich der Region jeweils statistisch nicht signifikanten Vorteilen für TEZ/IVA versus Placebo dieser in Europa sogar numerisch größer. Aus dieser Konstellation der Studieneffekte ergab sich im indirekten Vergleich dieses Ergebnis für Nordamerika zum Nachteil von TEZ/IVA. Eine plausible Erklärung für dieses Ergebnis selbst sowie für die dadurch (indirekt) erkennbare Heterogenität zwischen den Regionen konnte jedoch nicht identifiziert werden. In der Bewertung ausschließlich für die Region Nordamerika muss zunächst jedoch ein geringerer Nutzen für TEZ/IVA versus LUM/IVA hinsichtlich des BMI festgestellt werden, auch wenn dessen Plausibilität fraglich ist. Wegen des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dieser als Hinweis einzustufen.

Bei den europäischen Patienten war lediglich ein irrelevanter Unterschied in der BMI-Verbesserung zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel TEZ/IVA und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erkennen. Wegen dieser Unterschiede in den Regionen mit dem für TEZ/IVA besseren Ergebnis in Europa kann dieses Ergebnis des BMI nicht als ein generell geringerer Nutzen eingestuft werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Gesamtkollektiv der in der Verlängerungsstudie VX14-661-110 für 24 Wochen weiter mit TEZ/IVA behandelten Patienten, blieb der BMI im Mittel praktisch konstant (im Vergleich zu Baseline der Verlängerungsstudie). Diese zusätzliche Aussage unterstützt ebenfalls das Ergebnis aus der RCT nach 24 Wochen Behandlung.

In der Gesamtschau zum Endpunkt BMI wird wegen der Heterogenität bezüglich der Regionen ein Zusatznutzen (bzw. geringerer Nutzen) für TEZ/IVA nicht als belegt eingeschätzt. Diese Einschätzung wird insbesondere unter Würdigung der für den deutschen Versorgungskontext maßgeblichen Ergebnisse für die Region „Europa“ getroffen.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in 24 Wochen sowie Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell und speziell im Patientenkollektiv dieses Anwendungsgebietes A eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende, in der Regel sehr belastende und risikoreiche Komplikation. Diese gelten als im Krankheitsverlauf wegen der Besiedelung mit aggressiven und oft antibiotikaresistenten Erregern zunehmend schwer zu behandelnd und darüber hinaus als solche die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung negativ beeinflussend. Die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ist daher ein bedeutendes Behandlungsziel.

Analysiert wurde hier die Zahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in einer der drei Kategorien.

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation traten für vier von neun geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation auf. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auf Gesamtniveau sondern ausschließlich innerhalb von Subgruppen interpretierbar. Für die Faktoren „vorangegangene Antibiotika-Inhalation“, „FEV₁% bei Baseline“ und „Geschlecht“ ergaben sich dabei für den indirekten Vergleich TEZ/IVA versus LUM/IVA jeweils in beiden Subgruppen dieser drei Faktoren ausschließlich statistisch nicht signifikante Effekte. Lediglich hinsichtlich des Alters ergab sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil zu einer geringeren Häufigkeit des Auftretens jedweder Exazerbation für LUM/IVA versus TEZ/IVA in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre). In der alternativen Subgruppe der älteren Patienten lag ebenfalls ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis für diesen Endpunkt im indirekten Vergleich vor, hier jedoch zugunsten von TEZ/IVA.

Anzumerken ist jedoch, dass in der Studie VX14-661-106 für den Vergleich TEZ/IVA versus Placebo in beiden Altersstrata eine Reduktion der Exazerbationshäufigkeit unter TEZ/IVA versus Placebo vorliegt. Das Ausmaß der Reduktion ist in der Subgruppe der älteren Patienten (bei insgesamt offensichtlich höherer Wahrscheinlichkeit für deren Auftreten bei den durch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die längere Erkrankungsdauer nicht nur älteren sondern im Mittel auch schwerer beeinträchtigten Patienten) jedoch deutlicher ausgeprägt. Es ist deshalb fraglich, inwieweit es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um einen Zufallsbefund handelt, der möglicherweise ein falsch positives Ergebnis des Tests auf Effektmodifikation angesichts von einer sehr zahlreichen Testung und damit nicht mehr gewährleisteter Kontrolle der Irrtumswahrscheinlichkeit darstellt. Außerdem ist anzumerken, dass die Patientenzahl in der Subgruppe der Patienten < 18 Jahre deutlich geringer war, als die der Patienten ab 18 Jahren. In der Gesamtschau der Subgruppenfaktoren „FEV₁% bei Baseline“, „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ und dem Alter scheint sich hingegen ein Trend zugunsten von TEZ/IVA abzuzeichnen, nämlich eine stärkere Reduktion der Häufigkeit jedweder Exazerbation unter TEZ/IVA versus LUM/IVA bei prinzipiell eher schwerer erkrankten Patienten auftritt.

Betrachtet man im Zusammenhang auch den Endpunkt der „Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation“, so ergibt sich auch dafür ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich des Alters und auch dafür ein statistisch signifikanter Vorteil unter LUM/IVA versus TEZ/IVA nur in der Subgruppe der Patienten < 18 Jahre. Für den Faktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ lag ebenfalls ein Beleg auf Effektmodifikation vor, mit einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis zugunsten von LUM/IVA versus TEZ/IVA für Patienten ohne vorangegangene Inhalation von Antibiotika. Hingegen liegen auch bei diesem Endpunkt nicht statistisch signifikante numerische Vorteile zugunsten von TEZ/IVA versus LUM/IVA für diejenigen Patienten vor, die tendenziell schwerer erkrankt sind (Patienten ≥ 18 Jahre, Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika).

Diese beiden Operationalisierungen des Endpunktes „Auftreten jedweder pulmonaler Exazerbation“ führen ausschließlich für die Patienten < 18 Jahre zu einem geringeren Nutzen unter TEZ/IVA versus LUM/IVA. Wegen des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dieser als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation in 24 Wochen sowie Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation

Für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für LUM/IVA versus TEZ/IVA. Belege auf Subgruppeneffekte traten nicht auf, so dass das Ergebnis auf dem Niveau des Gesamtkollektivs zu interpretieren ist.

Betrachtet man im Zusammenhang auch den Endpunkt der „Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung wegen pulmonalen Exazerbation“, so ergibt sich auch dafür ein statistisch signifikanter Vorteil unter LUM/IVA versus TEZ/IVA. Belege auf Effektmodifikation traten für diese Operationalisierung des Endpunktes nicht auf, so dass das Ergebnis auf dem Niveau des Gesamtkollektivs zu interpretieren ist.

Diese beiden Operationalisierungen des Endpunktes „Auftreten von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation“ führen daher zu einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen für TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

Lebensqualität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ergeben sich für vier von neun geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auf Gesamtniveau, sondern ausschließlich innerhalb von Subgruppen interpretierbar.

Für die Faktoren „Alter“, „FEV₁% bei Baseline“, „vorangegangene Antibiotika-Inhalation“ und „vorangegangene Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ ergaben sich dabei für den indirekten Vergleich TEZ/IVA versus LUM/IVA jeweils in einer der beiden Subgruppen dieser Faktoren statistisch signifikante Effekte im Sinne einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA. Statistisch signifikante Vorteile für TEZ/IVA lagen dabei für die älteren Patienten (≥ 18 Jahre), für die Patienten mit einem FEV₁% < 40 % bei Baseline, für die Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika und für die Patienten mit vorhergegangener Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* vor. Die Verbesserungen lagen im Bereich von 4,3 bis zu 12,5 Punkten (letzterer sehr hoher Wert trat bei den Patienten mit FEV₁% < 40 % bei Baseline auf). Diese Ausprägungen scheinen daraufhin zu deuten, dass insgesamt die deutlicheren Vorteile bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den im Mittel schwerer erkrankten Patienten auftraten.

Da für diese Domäne des CFQ-R mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine validierte MCID vorliegt, zeigt das zusätzlich gewonnene Ergebnis einer statistisch signifikant verbesserten Responderate unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA einen deutlichen Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation an.

In der Verlängerungsstudie VX14-661-110 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über eine weitere Behandlung für 24 Wochen mit TEZ/IVA praktisch konstant (nur eine numerisch geringe, statistisch nicht signifikante Änderung in dem Verlängerungsintervall für die weiterbehandelten Patienten). Die Responderrate für diese Domäne bleibt nach 24 Wochen (Behandlung in der Studie VX14-661-106) auch für weitere 24 Wochen praktisch unverändert hoch.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ eine relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese rechtfertigt einen geringen Zusatznutzen für TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA. Wegen des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dieser als Hinweis einzustufen.

Lebensqualität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

In vier der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen jeweils für einzelne Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vor.

In der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ lagen statistisch signifikante Vorteile für TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA für die Patienten ≥ 18 Jahre vor, für Patienten ohne vorangegangene Inhalation hypertoner Kochsalzlösung und für Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden. Auf der anderen Seite gab es für diese Domäne einen Vorteil für LUM/IVA in der Subgruppe der Patienten < 18 Jahre; für die Subgruppe „Alter“ liegt von daher also eine deutliche qualitative Interaktion vor.

Auch in den Domänen „Rollenfunktion“ und „Vitalität“ gab es in je einer Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von TEZ/IVA (Patienten < 18 Jahre bzw. Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika). Für die Domäne „Therapiebelastung“ gab es hingegen wieder einen Vorteil für TEZ/IVA in der Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden.

Insgesamt ist jedoch zu diesen Subgruppeneffekten zu sagen, dass deren klinische Relevanz jeweils nicht gezeigt wurde, da die 95%-Konfidenzintervalle der standardisierten Effektmaße (Hedges' g) eine mindestens geringe klinische Relevanz jeweils nicht belegen. Daher kann aus diesen Ergebnissen – jeweils wie diskutiert, in Subgruppen aufgetreten – nicht auf das Vorliegen eines Zusatznutzens geschlossen werden.

Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R (Version für Eltern/Betreuer)

Die Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die wenigen Patienten, die in der Studie noch nicht 14 Jahre alt waren – und für die daher die Beurteilung der Lebensqualität zusätzlich durch die Eltern bzw. Betreuungspersonen erfolgte, waren die Unterschiede zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA im indirekten Vergleich mit einer Ausnahme für alle Domänen nicht statistisch signifikant. In der Domäne „Therapiebelastung“ trat für das „Gesamtkollektiv“ der hier nur betroffenen Patienten unter 14 Jahren ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA auf.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht gezeigt wurde, da das 95%-Konfidenzintervall des standardisierten Effektmaßes (Hedges' g) eine mindestens geringe klinische Relevanz nicht belegt. Zusätzlich ist das Ergebnis eher implausibel, da die Selbsteinschätzung der Patienten insgesamt (wozu auch die hier diskutierte Gruppe der Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren gehören, die auch selbst den CFQ-R ausfüllen) für diese Domäne „Therapiebelastung“ zumindest in der Subgruppe der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden ein statistisch signifikant positives Ergebnis für TEZ/IVA ergaben (und die alternative Subgruppe ein numerisch positives aber statistisch nicht signifikantes Ergebnis erbrachte). Daher wird dieses Ergebnis nicht im Sinne des Vorliegens eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens interpretiert.

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in allen drei Studien und den beiden für den indirekten Vergleich relevanten Behandlungsgruppen (TEZ/IVA bzw. LUM/IVA) keine Ereignisse auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund konnten auch keine Subgruppenanalysen für die Mortalität durchgeführt werden. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Für keinen der dargestellten Kategorien (Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt hatten) sowie für keinen der sieben dargestellten Endpunkte „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ liegen statistisch signifikante Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vor.

Es zeigen sich jedoch Trends zugunsten TEZ/IVA bezüglich der Sicherheit (Atemnot RR: 0,55 [0,25;1,21] und unerwünschter Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten RR: 0,35 [0,09;1,40]).

Dies deckt sich auch mit Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag (sog. „Real World Daten“), die seit Markteintritt von LUM/IVA für Patienten ab 12 Jahren (November 2015) gesammelt und publiziert wurden. Zwei Beobachtungsstudien, eine französische und eine australische, beschrieben die Erfahrungen mit Patienten mit stark fortgeschrittener Lungenerkrankung (FEV₁% < 40 %). In beiden Studien traten respiratorische unerwünschte Ereignisse, insbesondere Atemnot und Brustenge, deutlich häufiger auf als in den pivotalen RCT zu LUM/IVA, die in den indirekten Vergleich eingingen (VX12-809-103, VX12-809-104). Eine amerikanische monozentrische Studie, die zusätzlich Patienten mit einer weniger eingeschränkten Lungenfunktion untersuchte, kam zu ähnlichen Ergebnissen: respiratorische UE unter LUM/IVA traten bei Patienten mit besserer Lungenfunktion bei Therapiebeginn seltener auf als bei Patienten mit schlechterer Lungenfunktion. In allen genannten Studien lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund respiratorischer UE abbrachen, deutlich über denen der Zulassungsstudien für LUM/IVA.

Für LUM/IVA zeigt sich ein akuter Abfall der Lungenfunktion in den ersten Stunden nach der initialen Einnahme; dieser könnte mitverantwortlich sein für die respiratorischen unerwünschten Ereignisse, die meist zu Beginn der Behandlung auftreten. Der akute Abfall der Lungenfunktion nach initialer Einnahme ist auch für TEZ/IVA (VX14-661-106) untersucht worden; es konnte kein signifikanter Abfall der Lungenfunktion gegenüber

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Placebo festgestellt werden. Diese Daten lassen vermuten, dass unter Realbedingungen, insbesondere bei Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion – nur wenige dieser Patienten waren in den RCT des indirekten Vergleichs für LUM/IVA (VX12-809-103 und -104) bzw. TEZ/IVA (VX14-661-106) eingeschlossen – unter TEZ/IVA eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit zu beobachten sein wird als unter LUM/IVA. Studie VX15-661-114 untersucht eben diese Frage der Sicherheit und Verträglichkeit von TEZ/IVA bei Patienten, die LUM/IVA aufgrund respiratorischer unerwünschter Ereignisse abbrechen mussten.

Weitere Endpunkte

Ein weiterer Vorteil zugunsten TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA ist in den Arzneimittelwechselwirkungen zu sehen. Im Gegensatz zu Lumacaftor, führt Tezacaftor, nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen. Dies hat für CF-Patienten, die im Rahmen der symptomatischen BSC meist eine Vielzahl weiterer Medikamente einnehmen, spürbare Vorteile.

Da die Induktion von CYP3A4 durch eine Therapie mit LUM/IVA zu Wechselwirkungen mit einer Vielzahl an Medikamenten führt, wird für diese Medikamente eine gemeinsame Anwendung mit LUM/IVA entweder nicht empfohlen oder es muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden (gilt z.B. für Immunsuppressiva, Antidepressiva, Antiphlogistika (Ibuprofen), Antipsychotika, Benzodiazepine, Protonenpumpenhemmer/H2-Blocker, systemische Kortikosteroide, orale Hypoglykämika, bestimmte Antibiotika und Antimykotika). Insbesondere sind hormonelle Kontrazeptiva bei einer Therapie mit LUM/IVA nicht als wirksam anzusehen. Die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva ist bei einer Therapie mit TEZ/IVA jedoch nicht eingeschränkt, was für Patientinnen einen großen Zugewinn bei der Auswahl der Möglichkeiten der Empfängnisverhütung bedeutet.

Alle weiteren, hier nicht kommentierten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder einen eventuellen geringeren Nutzen für TEZ/IVA.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen geringen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (FEV₁%) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R) bei Behandlung mit TEZ/IVA versus LUM/IVA (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Innerhalb der Morbidität liegen hinsichtlich des Auftretens jedweder pulmonaler Exazerbation bei Patienten < 18 Jahren und hinsichtlich von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen für das Gesamtkollektiv Hinweise auf einen geringeren Nutzen unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA vor. Für die Interpretation des Endpunktes „Auftreten jedweder Exazerbationen“ ist in Ergänzung des obigen Abschnittes zusätzlich zu beachten, dass die Ereignisse der Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen in der Zählung jedweder Exazerbation enthalten sind (Hospitalisierungen umfassen jeweils ca. ein Drittel aller Exazerbationen) und insofern diese beiden Aspekte der Morbidität nicht vollkommen separat bewertet werden können. Für die Interpretation dieser Ergebnisse ist es zudem wichtig, dass Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, als Untergruppe „jedweder Exazerbation“, insgesamt eher seltene Ereignisse darstellen. Deshalb könnten sie ggf. stärker anfällig für zufällige Effekte sein als die Endpunkte mit häufiger auftretenden Ereignissen (jedwede pulmonale Exazerbation, mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation).

Summarisch wird in der Abwägung positiver und negativer Effekte, deren Relevanz und Stärke und deren Vorhandensein für das Gesamtkollektiv oder nur Subgruppen der **Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Tezacaftor/Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet A** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **Lumacaftor/Ivacaftor** (jeweils zuzüglich *Best Supportive Care*) als **gering** eingestuft.

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX14-661-106 (TEZ/IVA versus Placebo) und zweier randomisierter kontrollierter Studien (VX12-809-103 und -104 für LUM/IVA versus Placebo) konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials zu einem indirekten Vergleich herangezogen werden. Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX14-661-110 zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Tezacaftor/Ivacaftor bei verlängerter Behandlung (über insgesamt 48 Wochen) ableitbar. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor im indirekten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **geringen Zusatznutzen für Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)** niederschlägt.

Die hier zusammenfassend diskutierte Ableitung eines Zusatznutzens für Anwendungsgebiet A wird vorgenommen, obwohl aufgrund der Eigenschaft von IVA (plus TEZ/IVA), als Arzneimittel für seltene Leiden anerkannt zu sein (*orphan drug designation*), der Zusatznutzen bereits feststeht.

Über 95 % der in den indirekten Vergleich eingegangenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) im Anwendungsgebiet A auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu den Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor versus BSC auf den deutschen Versorgungskontext hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung und in der Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens

für dieses Kombinationsarzneimittel (Orkambi®) bestätigt (Vorgangsnummer: 2015-12-15-D-204).

Anwendungsgebiet B:

Im Folgenden werden die Einschätzungen zum Zusatznutzen in Tabelle 1-9 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV₁% zu Woche 8. Außerdem wurde anhand von Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten (3 %, 5 % und 10 % Verbesserung) untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter TEZ/IVA auch als klinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des Mittelwertes zu Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) unter TEZ/IVA bezüglich des FEV₁% liegen bei 6,7 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind statistisch signifikant. Eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) wird vom Patienten als solche wahrgenommen und bedeutet Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in seiner Bewältigung des Alltags. Dies wird (siehe dazu später) auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt.

Die Veränderungen unter TEZ/IVA im Vor-Nach-Vergleich zeigen weiterhin, dass unter dieser Behandlung die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erreicht wird. Im Vergleich dazu bleiben die Werte bezüglich des FEV₁% für den Placebo-Arm im Studienverlauf im Mittel unverändert. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für 3 der 12 geprüften Subgruppenfaktoren vor: Geschlecht, Alter bei Baseline und Lungenfunktion bei Baseline selbst (FEV₁% < 70 % vs. ≥ 70 %). Im Resultat zeigt sich jedoch, dass es für jede der Subgruppen ebenfalls zu deutlichen Verbesserungen der FEV₁% unter TEZ/IVA kam, die auch jeweils statistisch signifikant sind. Obwohl es naturgemäß numerische Unterschiede in der Effektstärke zwischen den jeweiligen Subgruppen gab, sind diese nicht im Sinne einer qualitativen Effektmodifikation zu interpretieren, und es kann daher von einer Gleichgerichtetheit hinsichtlich aller Subgruppeneffekte ausgegangen werden. Dies berechtigt zu einer Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Die mittleren relativen Veränderungen der FEV₁% (mit reichlich 11 % Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo, die statistisch signifikant ist) bestätigen das Ausmaß des Zusatznutzens, jedoch soll die relative Veränderung nur zur Bestätigung des Ergebnisses hinsichtlich der absoluten Verbesserung und nicht zu einer gesonderten Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Durch die zusätzlich zur mittleren absoluten Veränderung dieses Endpunkts vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Änderungen des FEV₁% wird ebenfalls deutlich, dass

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion auch klinische Relevanz besitzt.

Die Responderaten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für Schwellenwerte von 3 %, 5 % und 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten Effekt (relative Risiken zwischen ca. 2,7 und 7) jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit unter TEZ/IVA.

Vor diesem Hintergrund wird das gezeigte Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 3 % als bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit als geringer Zusatznutzen eingeschätzt. Dies ist durch das mit dem Schwellenwert von 3 % verbundene Ausmaß der Verbesserung begründet. Für die beiden höheren Schwellenwerte von 5 % und 10 % handelt es sich angesichts des Ausmaßes des belegten Effektes jedoch um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung und damit um einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Durch diese Responderanalysen wird deutlich, welches Ausmaß der positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion (für die Patienten, also auf Individualebene) besitzt und dass er außerdem auf Gruppenebene klinische Relevanz besitzt.

Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt (alle drei Operationalisierungen der Responderanalysen wie beschrieben) bei keinem der 12 geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 hat sich auch gezeigt, dass bei Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-108 über weitere 36 Wochen die Lungenfunktion bei Behandlung mit TEZ/IVA unverändert bleibt (Änderung in der Verlängerungsphase ist statistisch nicht signifikant). D.h. der nach 8 Wochen erreichte Effekt ist bereits nach dieser Behandlungsdauer stabil und bleibt auch erhalten. Zusätzlich unterstützen die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie für das Stratum der Patienten, die in dieser Studie erstmalig und für 36 Wochen mit TEZ/IVA behandelt wurden, die Ergebnisse der RCT dahingehend, dass auch diese Patienten eine Verbesserung in der FEV₁% von 6 % erreicht haben, was eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Effekt der RCT zeigt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt der absoluten Änderung des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert (FEV₁%) konnte in der Gesamtschau gezeigt werden, dass mit dem nachgewiesenen Behandlungseffekt unter TEZ/IVA versus Placebo bezüglich dieses Endpunktes (mittlere absolute Veränderung sowie Responderanalysen) ein beträchtlicher Zusatznutzen begründet ist. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI

In der Studie ergab sich eine mittlere Verbesserung des BMI um $0,16 \text{ kg/m}^2$ unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die nicht statistisch signifikant ist. Es trat jedoch ein Beleg auf Effektmodifikation für diesen Endpunkt hinsichtlich des Faktors Alter auf. Da die Ergebnisse in beiden Subgruppen sich von der Größe des positiven Effektes unter TEZ/IVA deutlich unterscheiden und die Veränderung nur in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) statistisch signifikant ist, müssen hier die Ergebnisse auf Subgruppenniveau interpretiert werden. Bei den jüngeren Patienten liegt eine sehr ausgeprägte Verbesserung im BMI von $0,82 \text{ kg/m}^2$ vor, die statistisch signifikant ist; in der alternativen Subgruppe liegt, wie schon beschrieben, nur eine sehr viel geringere und nicht statistisch signifikante Verbesserung vor. Es ist hervorzuheben, dass eine so ausgeprägte Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo über nur 8 Wochen Behandlung ein bisher bei CF-Patienten kaum erreichter Effekt ist, der auch gerade dadurch, dass er bei den jüngeren Patienten so deutlich ausfällt, weitere positive Implikationen für die Entwicklung dieser noch jungen Patienten für deren weiteren Verlauf hat (bessere Ernährungssituation, bessere körperliche Entwicklung und damit im Zusammenhang schließlich auch bessere Prognose für die Lungenfunktion).

Im Gesamtkollektiv der in der Verlängerungsstudie VX14-661-110 für 36 Wochen weiter mit TEZ/IVA behandelten Patienten, verbessert sich der BMI um weitere $0,28 \text{ kg/m}^2$ (im Vergleich zu Baseline der Verlängerungsstudie). Diese zusätzliche Aussage unterstützt ebenfalls das Ergebnis aus der RCT nach 8 Wochen Behandlung. Der Zuwachs im BMI, der über 36 Wochen für die Patienten erreicht wird, die in der Verlängerungsstudie erstmals mit TEZ/IVA behandelt wurden ($0,39 \text{ kg/m}^2$) entspricht dem ebenfalls recht gut und stützt damit die generell überlegene Wirksamkeit von TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des BMI.

In der Gesamtschau wird das Ergebnis bezüglich der Verbesserung des BMI unter TEZ/IVA seinem Ausmaß nach als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und somit als beträchtlicher Zusatznutzen für TEZ/IVA eingestuft. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration soll nur supportiv interpretiert werden und nicht als eine eigenständige Komponente der Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die gezeigte statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA (versus Placebo) belegt, dass das kausale Wirkprinzip von TEZ/IVA auch bei den Patienten der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet B funktioniert. Folgerichtig werden in mehreren Aspekten des Zusatznutzens (Morbidität, Lebensqualität) Verbesserungen unter TEZ/IVA nachgewiesen, die ihrerseits einen patientenrelevanten Zusatznutzen begründen.

Von den 12 untersuchten Subgruppenfaktoren ergab sich der Faktor „Typ der RF-Mutation“ als Beleg für Effektmodifikation. Die Effekte in den beiden Subgruppen waren jedoch bei unterschiedlicher numerischer Stärke beide jeweils statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA und können insgesamt als gleichgerichtet interpretiert werden. Von daher gilt der supportive Beleg auf die Senkung der Schweißchloridkonzentration für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in 8 Wochen sowie Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende, in der Regel sehr belastende und risikoreiche Komplikation. Diese gilt als im Krankheitsverlauf wegen der Besiedelung mit aggressiven und oft antibiotikaresistenten Erregern zunehmend schwer zu behandelnd und darüber hinaus die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung negativ beeinflussend. Die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ist daher ein bedeutendes Behandlungsziel in der Therapie der CF. Insgesamt ist aber zu berücksichtigen, dass die generelle Exazerbationsneigung bei heterozygoten Patienten mit einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel geringer ist, als für Patienten die hF508del sind. Zusätzlich sind ebenfalls vorhersehbar über einen Behandlungs-Zeitraum von 8 Wochen deutlich weniger Exazerbationsereignisse zu erwarten, als über beispielsweise 24 Wochen.

Analysiert wurde hier die Zahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in einer der drei Kategorien. Trotz sowohl eines sehr konsistenten numerischen Trends im Sinne einer geringeren Anzahl von Patienten mit pulmonalen Exazerbationen unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo als auch einer längeren Zeit bis zu deren Auftreten (in jeweils allen drei Kategorien) erreichen diese Trends keine statistische Signifikanz.

Dies ist sehr wahrscheinlich der insgesamt geringen Häufigkeit dieser Ereignisse zuzuschreiben, was wiederum angesichts der Behandlungsdauer von 8 Wochen und der Patientenzahl in der Studie verdeutlicht, dass die Power, um hier auch ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen, in der Studie gering war (Studie war für diese sekundären Endpunkte nicht gepowert). Die Homogenität der numerischen Trends hinsichtlich aller sechs untersuchten Endpunkte ist jedoch besonders hervorzuheben, da sie die Erwartung eines tatsächlichen positiven Effekts für TEZ/IVA bestärkt. Es traten keine Subgruppeneffekte hinsichtlich der zwölf geprüften Faktoren auf. Aufgrund der hier vorgelegten Evidenz kann derzeit kein Beleg für einen Zusatznutzen für TEZ/IVA abgeleitet werden. Jedoch bestätigen auch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX14-661-108, dass auch bei Weiterbehandlung mit TEZ/IVA über weitere 36 Wochen die Exazerbationshäufigkeit weiterhin niedrig bleibt und somit nahelegt, dass bei kontinuierlicher Behandlung mit

TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung in der Vermeidung dieser schwerwiegenden Ereignisse erreicht werden kann.

Lebensqualität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, ergibt sich eine bedeutsame mittlere Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo um 10,8 Punkte. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.

Bezüglich der mittleren Veränderung ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors Alter. In der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) ergab sich ein geringerer numerischer Trend zu einer Verbesserung unter TEZ/IVA, der keine statistische Signifikanz erreicht. Für die Subgruppe der älteren Patienten (\geq 18 Jahre) ergab sich eine sehr ausgeprägte statistisch signifikante mittlere Verbesserung von 12,3 Punkten. Diese Effektmodifikation ist vom Krankheitsverlauf auch plausibel, da die (zudem deutlich kleinere Subgruppe der) jüngeren Patienten ihre Lebensqualität zu Baseline bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ mit im Mittel ca. 81 von 100 möglichen Punkten um ca. 15 Punkte deutlich positiver einschätzten als die älteren Patienten. Dies entspricht der bei den Patienten im Anwendungsgebiet B bis zu einem Alter von 18 Jahren auch geringeren Einschränkung bezüglich der Lungenfunktion. Durch die hohe Einschätzung der Lebensqualität bei Baseline ergibt sich für die jüngeren Patienten bereits eine deutlich geringere Chance zur Verbesserung – unabhängig von der Behandlung. Insofern – und unter dem Aspekt der Langzeitbehandlung für die Patienten im Indikationsgebiet – ist gerade durch den besonders ausgeprägten Effekt bei den älteren Patienten der zu erwartende Zusatznutzen als sehr relevant einzustufen.

Zusätzlich ist die dazugehörige Responderanalyse bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R für das Gesamtkollektiv statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA (es traten keine Belege für Effektmodifikation auf). Damit ist belegt, dass die beschriebene mittlere Veränderung auch für das Gesamtkollektiv klinisch relevant ist. Die Ergebnisse zur Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R belegen auf sehr eindrucksvolle Weise, dass die bereits diskutierten deutlichen Verbesserungen bezüglich der Lungenfunktion (gemessen mittels der FEV₁%) vom Patienten wahrgenommen werden.

In der Verlängerungsstudie VX14-661-110 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über weitere 36 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA praktisch konstant. Für Patienten, die erstmalig (über 36 Wochen) mit TEZ/IVA behandelt werden, ergibt sich eine mittlere Verbesserung von 12,8 Punkten bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Dies bestätigt den in der RCT VX14-661-108 über 8 Wochen gezeigten positiven Effekt.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zur mittleren Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und der dazugehörigen Responderanalyse eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für das Gesamtkollektiv,

konkret eine bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserung rechtfertigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Lebensqualität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

In vier der elf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen ebenfalls deutliche Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo vor. Diese traten bezüglich „körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ auf. In allen anderen nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R lagen entweder nur numerische Verbesserungen unter TEZ/IVA vor, die nicht statistisch signifikant waren bzw. waren statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von TEZ/IVA hinsichtlich der Relevanzschwelle (Hedges' g) klein, so dass eine klinische Relevanz nicht bestätigt werden konnte.

Bei allen vier genannten Domänen mit statistisch signifikanten positiven Veränderungen („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“), die auch klinisch relevant waren (beurteilt über das Hedges' g der Effekte), traten Belege für Effektmodifikationen auf. Diese können nicht durchgängig als gleichgerichtet eingestuft werden, weshalb eine Beurteilung für keine der vier Domänen auf dem Niveau der Gesamtstudie möglich ist.

Bei der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ lagen Belege für Effektmodifikation für die Faktoren „FEV₁% bei Baseline“, „vorhergegangene Einnahme von Azithromycin“ und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ vor. Der jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trat für die Subgruppen der Patienten mit einer Baseline-FEV₁% von < 70 % und bei vorhergegangener Einnahme von Azithromycin auf, sowie bei Patienten, bei denen in den vorhergehenden zwei Jahren bereits eine Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* vorlag. Für diese Subgruppen wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In den jeweils alternativen Subgruppen war zumindest ein positiver Trend zugunsten von TEZ/IVA zu erkennen, jedoch waren numerisch positive Effekte entweder nicht statistisch signifikant oder zwar statistisch signifikant, jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanzschwelle zu gering ausgeprägt, um einen Zusatznutzen als belegt betrachten zu können.

Bei der Domäne „Rollenfunktion“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation für den Faktor „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Dabei ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung vorlag. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Rollenfunktion“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Bei der Domäne „Vitalität“ lagen Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „FEV₁% bei Baseline“, „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“, „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ vor. Es lagen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die folgenden Subgruppen vor: Patienten mit einer Baseline-FEV₁% von < 70 %, Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von Antibiotika, Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung sowie Patienten, bei denen in den vorhergehenden zwei Jahren bereits eine Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* vorlag. Für diese Subgruppen wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Vitalität“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In den jeweils alternativen Subgruppen waren numerisch positive Effekte zugunsten von TEZ/IVA entweder nicht statistisch signifikant oder zwar statistisch signifikant, jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanzschwelle zu gering ausgeprägt, um einen Zusatznutzen als belegt betrachten zu können.

Bei der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ lagen Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „Alter“ und „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“ vor. Hinsichtlich des Subgruppenfaktors „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“ kann von einer Gleichgerichtetheit der positiven Veränderungen zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo ausgegangen werden. Hinsichtlich der anderen Subgruppenfaktoren ist festzustellen, dass der jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ≥ 18 Jahre auftrat. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (Patienten < 18 Jahre) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Lediglich in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ lag eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA versus Placebo vor, deren Ausmaß, beurteilt über Hedges' g, war jedoch gering, so dass hier nicht von klinisch relevanter Verschlechterung auszugehen ist. Für diese Fälle wurde nicht auf das Vorliegen eines Zusatznutzens geschlossen.

Andererseits kann diskutiert werden, dass die deutlicheren Ergebnisse weitgehend in den jeweiligen Subgruppen der „schwerer erkrankten Patienten“ auftraten (d.h. Patienten, deren Charakteristika darauf hindeuten, dass bei ihnen die Erkrankung bereits fortgeschrittener ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Faktoren vorlagen, die im Vorfeld der Studie bereits zu einem höheren Bedarf an Komponenten der BSC geführt hatten). Diese Beobachtung könnte im Zusammenhang mit der Behandlungsdauer von 8 Wochen dazu geführt haben, dass tatsächlich die ausgeprägteren Behandlungseffekte unter TEZ/IVA in der vorliegenden RCT VX14-661-108 zunächst nur für diese „schwereren Patienten“ nachweisbar waren, wobei deren kleinerer Stichprobenumfang dazu geführt haben könnte, dass statistische Signifikanzen nicht erreicht wurden.

In der Gesamtschau liegen auch für vier nicht-respiratorische Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CFQ-R) Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“). Diese Domänen – im Zusammenhang mit der bereits gesondert dargestellten Domäne „Atmungssystem“, für die ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für TEZ/IVA versus Placebo festgestellt werden konnte, zeigen ein konsistentes Bild, dass durch die Behandlung mit TEZ/IVA das Gesamtbefinden des Patienten, vermittelt primär über die verbesserte Lungenfunktion, positiv beeinflusst werden konnte. Dies spiegelt sich in dieser konsistenten Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eindrücklich wider.

Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R (Version für Eltern/Betreuer)

Die Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die wenigen Patienten (n=5 pro Behandlung), die in der Studie noch nicht 14 Jahre alt waren – und daher die Beurteilung der Lebensqualität zusätzlich durch die Eltern bzw. Betreuungspersonen erfolgte, waren in allen Domänen nicht statistisch signifikant. Aus diesen Ergebnissen lässt sich daher nicht das Vorliegen eines Zusatznutzens ableiten. Wegen der geringen Patientenzahl waren für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen erforderlich.

Lebensqualität: Veränderung im körperlichen Komponenten-Score des SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des SF-12, ergab sich für den körperlichen Komponenten-Score eine statistisch signifikante und auch klinisch relevante (beurteilt über Hedges' g) Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo. Es lagen zusätzlich Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „Alter“ und „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Hinsichtlich des Alters ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA für die Subgruppen der Patienten ≥ 18 Jahre auftrat. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (Patienten < 18 Jahre) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann. Hinsichtlich einer vorhergegangenen Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Subgruppen der Patienten auftrat, die bereits hypertone Kochsalzlösung inhaliert hatten. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (keine vorhergegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung) lag eine statistisch nicht signifikante Verbesserung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Insgesamt ist der in den Subgruppen gezeigte Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 als eine weitere Entsprechung der positiven Behandlungseffekte unter TEZ/IVA hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu interpretieren, die sich analog auch in den Verbesserungen der diskutierten Domänen des CFQ-R gezeigt haben.

Lebensqualität: Veränderung im mentalen Komponenten-Score des SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des SF-12, ergab sich für den mentalen Komponenten-Score eine deutliche und statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo. Diese erreichte bei Beurteilung mittels Hedges' g eine geringe klinische Relevanz, die in dieser Größenordnung noch nicht zu einem Hinweis eines Zusatznutzens Anlass gibt. Belege auf Effektmodifikation traten für diesen Endpunkt nicht auf.

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in der Studie keine Ereignisse auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund konnten auch keine Subgruppenanalysen für die Mortalität durchgeführt werden. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen. Zudem sind bei CF auch die Parameter BMI und Exazerbationen mit der Mortalität assoziiert.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Für keinen der dargestellten Kategorien (Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt hatten) liegen statistisch signifikante Unterschiede vor. Das bedeutet, dass sich die Ereignishäufigkeiten für diese Nebenwirkungskategorien zwischen TEZ/IVA nicht auffällig gegenüber Placebo unterscheiden und damit eine ausgezeichnete Sicherheit/Verträglichkeit des hier zu bewertenden Arzneimittels TEZ/IVA im Vergleich zur zVT (Placebo + BSC) festzustellen ist.

Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anzahl der Patienten mit Atemwegs-Symptomen

Zu dieser Kategorie von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die als solche im Studienprotokoll vorab geplant war, traten insgesamt sehr wenige Ereignisse auf, wobei die Häufigkeit unter TEZ/IVA vom Trend geringer ausfiel als unter Placebo, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. Bezüglich des Subgruppenfaktors „Geschlecht“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation vor. Hinsichtlich des Geschlechts ist festzustellen, dass ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zu weniger unerwünschten Atemwegs-Symptomen unter TEZ/IVA für die Subgruppen der männlichen Patienten auftrat (relatives Risiko = 0,2). Für diese Subgruppe wird somit eine relevante Vermeidung von nicht-schwerwiegenden bzw. (zumindest nicht durchgängig) als schwer zu bezeichnenden Symptomen erreicht. Diese rechtfertigt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. In der alternativen Subgruppe (weibliche Patienten) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass dafür kein Zusatznutzen als belegt betrachtet werden kann.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren, hier nicht kommentierten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder einen eventuellen geringeren Nutzen für TEZ/IVA.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität (und damit auch im Zusammenhang mit der Mortalität zu sehen), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit/Verträglichkeit ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte mehrere Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen (bezüglich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) sowie einen geringen Zusatznutzen (bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit) bei Behandlung mit TEZ/IVA versus Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation.

Bei einigen Dimensionen der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zusätzlich Belege auf Effektmodifikation hinsichtlich geprüfter Subgruppenfaktoren vor, die aber, primär hinsichtlich mehrerer Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezüglich der Subgruppen eher gleichgerichtet auftraten. Dem stehen keinerlei Hinweise auf einen geringeren Nutzen gegenüber.

Summarisch wird daher der **Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Tezacaftor/Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* für das gesamte Anwendungsgebiet B als **beträchtlich** eingestuft.

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX14-661-108 konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials vorgelegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden. Zusätzlich sind aus der nicht-randomisierten Verlängerungsstudie VX14-661-110 anhand zweier Patienten-Strata zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Tezacaftor/Ivacaftor bei verlängerter Behandlung (über bis zu insgesamt 44 Wochen) ableitbar. Diese stützen die aus der RCT VX14-661-108 gewonnenen positiven Resultate, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Tezacaftor/Ivacaftor) gegenüber der *Best Supportive Care* als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Die hier zusammenfassend diskutierte Ableitung eines Zusatznutzens für Anwendungsgebiet B wird vorgenommen, obwohl aufgrund der Eigenschaft von IVA (plus TEZ/IVA), als Arzneimittel für seltene Leiden anerkannt zu sein (*orphan drug designation*), der Zusatznutzen bereits feststeht.

Über 95 % der in der Studie VX14-661-108 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von der Einzelstudie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Bei **F508del homozygoten** CF-Patienten weisen *alle* CFTR-Proteine einen mutationsbedingten Defekt auf. Es ist kein Allel vorhanden, von dem voll oder zumindest eingeschränkt funktionsfähige Proteine transkribiert werden können, um die fehlende Funktion – zumindest teilweise – zu kompensieren. Daraus resultierend weisen diese Patienten typischerweise einen besonders schweren klinischen Krankheitsverlauf auf. Sie zeigen eine höhere Inzidenz für eine Pankreasinsuffizienz, höhere Chloridwerte im Schweiß und eine schnellere Krankheitsprogression als Patienten mit einer weniger beeinträchtigenden Mutation. Klinisch leiden diese Patienten unter einer schlechten körperlichen Entwicklung, rezidivierenden Atemwegsinfektionen, haben schlechte Lungenfunktionswerte und entwickeln eine frühe Pankreasinsuffizienz.

Bei **RF-Mutationen** bleibt trotz mutationsbedingter Veränderungen im CFTR-Protein eine Restfunktion erhalten, sodass ein reduzierter Chloridtransport stattfinden kann. Entsprechend können sich Verlauf und Manifestation der Erkrankung bei Patienten mit einer heterozygoten F508del/RF-Mutation sehr unterschiedlich ausprägen. Da bei diesen Patienten neben der F508del Mutation auf dem zweiten Allel eine Mutation vorliegt, bei welcher Proteine mit einer Restfunktion transkribiert werden, kann die fehlende Funktion der F508del-Mutation – zumindest teilweise – kompensiert werden. Abhängig vom Ausmaß der Restfunktion weisen diese Patienten im Allgemeinen einen langsameren Krankheitsverlauf mit späterer Manifestation schwerwiegender Symptome auf, als Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das primäre Ziel der derzeit verfügbaren Therapieoptionen bei CF-Patienten ist, die mit CF assoziierten Symptome zu behandeln (*Best Supportive Care*). Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und pulmonalen Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten bei Pankreasinsuffizienz.

Für Patienten mit einer **homozygoten F508del Mutation** im CFTR-Gen steht zudem die kausale Therapie mit dem Kombinationspräparat Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) zur Verfügung. Orkambi® gehört zur pharmazeutischen Klasse der CFTR-Modulatoren.

Mit der Kombination Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) steht für CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, eine zweite kausale Therapie mit ähnlichem Wirkprinzip zur Verfügung. Es werden sowohl die Dichte als auch die Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast, und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert. Im Vergleich zu Lumacaftor wurden für Tezacaftor vorteilhaftere pharmakokinetische Parameter nachgewiesen, die auf eine verbesserte Verfügbarkeit in der Lunge hinweisen. Darüber hinaus führt Tezacaftor, im Gegensatz zu Lumacaftor, nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen, was zu geringeren Einschränkungen der Ko-Medikation führt; insbesondere die uneingeschränkte Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva ist potentiell für eine große Patientenpopulation ein wichtiger Fortschritt.

Die Kombination Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf bei Patienten mit dieser schweren, bisher nicht heilbaren Erkrankung, da damit für diese Patienten eine weitere kausale, krankheitsmodulierende Therapie zur Verfügung steht, die in den Zulassungsstudien für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) einen Trend zu besserer Verträglichkeit zeigte. Insbesondere die Häufung respiratorischer Nebenwirkungen (Dyspnoe, Brustenge), die bereits in den Zulassungsstudien zu Orkambi® auftraten und die im Behandlungsalltag noch häufiger beobachtet wurden und teilweise zum Therapieabbruch führten, wurden für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) in den Zulassungsstudien nicht beobachtet.

Für Patienten mit **F508del/RF Mutationen** ist die Kombination Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) die erste kausale, krankheitsmodifizierende Therapie, die sich direkt gegen die Ursache der Erkrankung richtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1.701
B	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	Minimal: 126 Patienten Maximal: 188 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	1.701
B	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T)	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen	Minimal: 126 Patienten Maximal: 188 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	214.022,44	364.052.170,44
B	Patienten mit CF im Alter von 12 – 17 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	214.036,47 – 214.052	7.919.349,39 – 11.772.860
	Patienten mit CF im Alter von 18 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	214.022,94 – 214.024,94	19.048.041,66 – 28.465.317,02

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
391.019.561,49 € - 404.290.347,46 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	214.022,44	364.052.170,44
B	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	Patienten mit CF im Alter von 12 – 17 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	214.036,47 – 214.052	7.919.349,39 – 11.772.860
		Patienten mit CF im Alter von 18 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	214.022,94 – 214.024,94	19.048.041,66 – 28.465.317,02

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
391.019.561,49 € - 404.290.347,46 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	159.560,92	271.413.130,39
B	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	Patienten-individuell	Patienten-individuell

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben aus der Fachinformation für Ivacaftor (Kalydeco®) gelten für beide Anwendungsgebiete A und B.

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Kalydeco-Tabletten werden außerdem angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Kalydeco-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation 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*.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1). Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Kalydeco-Monotherapie

Die empfohlene Dosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg beträgt eine Tablette Kalydeco 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit (siehe Art der Anwendung).

Kalydeco als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ist eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg morgens und eine Tablette Kalydeco 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 6 Stunden seit dem Zeitpunkt, an dem sie üblicherweise eingenommen wird, vergangen sind, ist der Patient aufzufordern, diese Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Patienten, die Kalydeco in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor erhalten, sind anzuweisen, von beiden Tabletten nicht mehr als jeweils eine Dosis gleichzeitig einzunehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Kalydeco-Monotherapie

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren ist die Abenddosis von Kalydeco nicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg ist zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen einzunehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Dosis von Kalydeco und von Tezacaftor/Ivacaftor gemäß den Empfehlungen in der nachstehenden Tabelle 1 anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4*
Morgendosis				
Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tablette	✓	-	✓	-
Ivacaftor 150 mg-Tablette	-	✓	-	✓
Abenddosis				
Ivacaftor 150 mg-Tablette	-	-	-	-
*Die Einnahme von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg oder Ivacaftor 150 mg-Tabletten ist an alternierenden Tagen fortzusetzen.				

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet, solange keine mäßige Einschränkung der Leberfunktion vorliegt. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation)

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 2). Zur Anwendung von Kalydeco als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt (siehe Tabelle 2 und Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie und die Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion		
	Kalydeco-Monotherapie	Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor
Leichte Einschränkung (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung
Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich.
Schwere Einschränkung (Child-Pugh-Klasse C)	Anfangsdosis: Eine Tablette Ivacaftor 150 mg jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.	Anfangsdosis: Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich. Die Dosierungsintervalle sind nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kalydeco-Monotherapie bei Kindern unter 2 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eine geeignete Dosis für Kinder unter 6 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg kann mit Kalydeco-Tabletten nicht erreicht werden.

Die Wirksamkeit einer Kalydeco-Monotherapie bei Patienten unter 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen ist nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden.

Kalydeco-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 6 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *G970R*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*-, *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III) oder eine *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Studie 5 schloss vier Patienten mit der *G970R*-Mutation ein. Bei drei von vier Patienten wurde eine Änderung im Schweißchloridtest von <5 mmol/l festgestellt, wobei diese Gruppe nach 8 Wochen Behandlung keine klinisch relevante Besserung des FEV₁ zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der *G970R*-Mutation des *CFTR*-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV₁ (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Daher wird die Anwendung einer Kalydeco-Monotherapie bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die eine *R117H*-Mutation aufweisen, wurde eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen, wobei in Studie 6 nur zwei jugendliche Patienten eingeschlossen waren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende *R117H*-*7T*-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte möglichst immer bestimmt werden, da dies bei der Indikationsstellung bei Patienten mit einer *R117H*-Mutation hilfreich sein kann (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Kalydeco in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor sollte Patienten mit CF, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine zweite *CFTR*-Mutation aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannt ist, nicht gegeben werden.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Mäßige Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. Transaminasenanstiege wurden bei manchen Patienten beobachtet, die eine Ivacaftor-Monotherapie und eine Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. Bei signifikanten Transaminasenanstiegen (z. B. bei Patienten mit ALT oder AST > 5-fach über dem oberen Normwert (ULN) oder ALT oder AST > 3-fach über dem oberen Normwert mit Bilirubin > 2-fach über dem ULN) ist die Behandlung abzusetzen und es sind engmaschige Laborwertkontrollen durchzuführen, bis sich die abnormalen Werte zurückgebildet haben. Nach Rückbildung der Transaminasenanstiege sind der Nutzen und die Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Kalydeco (Monotherapie oder in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis (Monotherapie oder in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Katarakte

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

Lactose

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

Natrium

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