

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ivacaftor (Kalydeco®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.08.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
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.....	58
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	63
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	69

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
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 die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (VX08-770-102) .....	14
Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (VX08-770-103) .....	21
Tabelle 1-10: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (VX12-770-111) .....	27
Tabelle 1-11: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (VX11-770-108).....	36
Tabelle 1-12: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (VX11-770-109).....	38
Tabelle 1-13: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (VX11-770-110) .....	40
Tabelle 1-14: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (VX15-770-124).....	46
Tabelle 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	50
Tabelle 1-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	60
Tabelle 1-17: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	61
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	63
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	64
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	65
Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	66

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 67

Tabelle 1-23: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie..... 71

Tabelle 1-24: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 12 Monaten..... 72

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code)
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
CF	zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A	Cytochrom P450 3A
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FEV <sub>1</sub> %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent predicted the Forced Expiratory Volume in 1 Second)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
inkl.	inklusive
IRT	immunreaktives Trypsinogen
i. v.	intravenös
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LS-MW	Least Square Mittelwert (Least Square Means)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
n. b.	nicht berechnet
ng	Nanogramm
PT	Preferred Term
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
U	Unit
u. a.	unter anderem
µg	Mikrogramm
UE	unerwünschtes Ereignis
v. a.	vor allem
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
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.

### 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

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
<b>Anschrift:</b>	28 – 32 Pembroke Street Upper Dublin 2, D02 EK84 Irland

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Ivacaftor
<b>Handelsname:</b>	Kalydeco®
<b>ATC-Code:</b>	R07AX02
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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)*

Ivacaftor, auch als VX-770 oder Kalydeco® bezeichnet, ist der erste Wirkstoff, der zur ursächlichen Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) zugelassen wurde. Ivacaftor verbessert die Funktion des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance (CFTR)-Proteins, einem Chloridkanal an der Zelloberfläche, indem es die Offenwahrscheinlichkeit des Kanals erhöht; aus diesem Grund wird Ivacaftor als ein CFTR-Potentiator bezeichnet. Da Ivacaftor die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass der CFTR-Proteinkanal im geöffneten Zustand vorliegt, wird der Transport von Chloridionen verbessert. In vitro zeigt Ivacaftor eine hohe Selektivität für CFTR ohne relevant mit anderen Rezeptoren und Enzymen zu interagieren oder deren Aktivität zu modulieren.

Anders als das kausal wirkende Medikament Kalydeco® dienen alle anderen zur Behandlung der CF zugelassenen bzw. verfügbaren Medikamente der Linderung der Symptomatik der CF und ihrer Komplikationen, ohne das biochemische Defizit der verringerten Menge und/oder Funktion der CFTR-Proteinkanäle zu korrigieren. Eine spezifische Zulassung für die CF liegt für wenige der eingesetzten Medikamente vor. Mit der Gesamtheit dieser Medikamente kann nur eine symptomatische und transiente Kontrolle von Atemwegsentzündungen und -infektionen, Sekretmobilisierung zur Reduktion der Atemwegsobstruktion sowie Korrektur von Ernährungsdefiziten, die durch die Pankreasinsuffizienz verursacht werden, erreicht werden. Diese symptomatischen Ansätze werden zusammengefasst auch als Best Supportive Care bezeichnet (BSC).

### 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 <sup>b</sup>	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) (Vorgangsnummer 2012-08-15-D-034) <sup>c</sup>	23.07.2012	A
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-133) <sup>c</sup>	28.07.2014	B
Kalydeco-Granulat ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 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 Abschnitt 4.4 und 5.1) (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200) <sup>d</sup>	16.11.2015	C
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200)	16.11.2015	D
Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 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 Abschnitt 4.4 und 5.1) <sup>d</sup>	30.11.2018	E

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung <sup>b</sup>	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Anwendungsgebiete A-D mit den Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034, 2014-09-01-D-133 und 2015-12-15-D-200 werden aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen € Grenze erneut bewertet. Das Anwendungsgebiet E ist eine Neuzulassung.</p> <p>c: Die Indikationen für die Anwendungsgebiete mit den Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034 und 2014-09-01-D-133 wurden durch die europäische Zulassungsbehörde zusammengefasst und wie folgt formuliert: „Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit CF 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 Abschnitt 4.4 und 5.1)“.</p> <p>d: Die Indikationen der Anwendungsgebiete mit der Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200 (Anwendungsgebiet C) und Anwendungsgebiet E wurden durch die europäische Zulassungsbehörde zusammengefasst und wie folgt formuliert: „Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 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 Abschnitt 4.4 und 5.1)“.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*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 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
<p>Kalydeco-Tabletten werden außerdem angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit CF 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 (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-408)</p>	10.10.2018
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A <sup>b</sup>	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	BSC
B <sup>b</sup>	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC
C <sup>c</sup>	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC
E <sup>c</sup>	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Indikationen für die Anwendungsgebiete mit den Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034 und 2014-09-01-D-133 wurden durch die europäische Zulassungsbehörde zusammengefasst und wie folgt formuliert: „Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit CF 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 Abschnitt 4.4 und 5.1)“.</p> <p>c: Die Indikationen der Anwendungsgebiete mit der Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200 (Anwendungsgebiet C) und Anwendungsgebiet E wurden durch die europäische Zulassungsbehörde zusammengefasst und wie folgt formuliert: „Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 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 Abschnitt 4.4 und 5.1)“.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

### Anwendungsgebiete A bis E

Es haben zwei Beratungsgespräche zu Ivacaftor (Kalydeco<sup>®</sup>) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

Das erste Beratungsgespräch mit dem G-BA fand zu Anwendungsgebiet A (Vorgangsnummer 2012-B-020) am 27. Juni 2012 statt. Darin wurde u. a. die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) mit dem G-BA besprochen. Aufgrund des Orphan Drug Status wurde damals keine zVT benannt.

Das zweite Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT von Ivacaftor (Kalydeco<sup>®</sup>) fand am 26. Juni 2019 zu den Anwendungsgebieten A-E statt. Der G-BA hat für die vorliegenden Anwendungsgebiete A-E als zVT:

- BSC

bestimmt. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Vertex folgt der vom G-BA erteilten zVT.

### 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)*

#### **Anwendungsgebiet A**

Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor erfolgt anhand von zwei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (VX08-770-102 und VX08-770-103) unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in der zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden. In Studie VX08-770-102 wurden Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren mit einer G551D-Mutation eingeschlossen, in Studie VX08-770-103 Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit einer G551D-Mutation. Nachfolgend werden die Ergebnisse für alle untersuchten Endpunkte sowie der Zusatznutzen der Studie VX08-770-102 (Tabelle 1-8) und der Studie VX08-770-103 (Tabelle 1-9) dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (VX08-770-102)

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<b>Mortalität</b>			
Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
<b>Morbidität</b>			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	10,85 [8,20; 13,50], p< 0,0001 1,34 [0,98; 1,70], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	17,33 [12,86; 21,81], p< 0,0001 1,27 [0,91; 1,63], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 48 Wochen absolute Verbesserung:			
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,26 [2,01; 5,29], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	4,27 [2,23; 8,17], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	6,25 [2,58; 15,14], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,98 [0,54; 1,42], p< 0,0001 0,73 [0,39; 1,07], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (z-Score) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,36 [0,01; 0,70], p=0,042 0,70 [0,01; 1,39], p=0,049	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,61 [0,43; 0,87], p=0,007	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,47 [0,25; 0,89], p=0,020	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,53 [0,31; 0,91], p=0,022	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,46 [0,28; 0,73], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,34 [0,16; 0,70], p=0,004	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,41 [0,22; 0,78], p=0,007	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,43 [0,27; 0,68], p=0,0003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,32; 1,26], p=0,195	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,56 [0,29; 1,07], p=0,078	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-50,93 [-55,55; -46,32], p< 0,0001  -3,76 [-4,32; -3,19], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	3,96 [-0,23; 8,14], p=0,064  0,31 [-0,02; 0,65], p=0,065	kein Hinweis auf Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<b>Lebensqualität</b>		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,73 [-24,46; 49,92], p=0,391
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,66 [-0,80; 2,12], p=0,318
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	8,60 [5,32; 11,87], p< 0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,84 [0,50; 1,17], p< 0,0001
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	2,29 [1,42; 3,69], p=0,001
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	23,74 [-25,21; 72,70], p=0,250
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,88 [-0,62; 2,34], p=0,208
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,25 [-17,36; 41,87], p=0,319
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,82 [-0,66; 2,31], p=0,228
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	20,37 [-7,20; 47,94], p=0,111
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,39 [-0,22; 3,00], p=0,080
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	28,39 [0,30; 56,49], p=0,049
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,85 [0,10; 3,60], p=0,041
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	35,48 [2,21; 68,75], p=0,042
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,88 [0,12; 3,64], p=0,039
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	16,47 [-9,81; 42,74], p=0,157
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,16 [-0,39; 2,71], p=0,121

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,03 [-42,66; 44,72], p=0,951	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,05 [-1,36; 1,46], p=0,939	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	33,20 [-29,94; 96,33], p=0,218	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,92 [-0,58; 2,42], p=0,190	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,06 [-16,62; 22,75], p=0,681	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,28 [-1,14; 1,70], p=0,657	
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	15,49 [-27,38; 58,36], p=0,371	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,63 [-0,82; 2,09], p=0,337	
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt			
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,44 [1,33; 7,55], p=0,006	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,42 [0,10; 0,75], p=0,011	
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-0,58 [-3,10; 1,94], p=0,651	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,07 [-0,40; 0,27], p=0,691	
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,45 [1,97; 8,94], p=0,002	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,50 [0,17; 0,84], p=0,004	
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,12 [-0,38; 4,63], p=0,096	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,27 [-0,05; 0,60], p=0,098	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,25 [1,51; 6,99], p=0,003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,49 [0,16; 0,81], p=0,004	
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,70 [-0,38; 5,77], p=0,086	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,27 [-0,06; 0,59], p=0,107	
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,34 [1,23; 5,44], p=0,002	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,50 [0,17; 0,83], p=0,003	
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,31 [0,12; 6,50], p=0,042	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,01; 0,64], p=0,054	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	7,57 [4,41; 10,73], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,75 [0,41; 1,10], p< 0,0001	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,28 [-0,08; 10,63], p=0,053	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,01; 0,66], p=0,058	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,48 [-2,29; 3,25], p=0,732	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,06 [-0,27; 0,38], p=0,729	
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>			
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,99 [0,97; 1,01], p=0,332	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,57 [0,36; 0,90], p=0,014	Hinweis auf geringeren Schaden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen:			
moderate UE (CTCAE $\geq$ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,93 [0,79; 1,09], p=0,341	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	1,06 [0,58; 1,92], p=0,856	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
lebensbedrohliche UE (CTCAE $\geq$ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	1,88 [0,17; 20,32], p=0,598	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	0,24 [0,03; 2,06], p=0,153	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,11 [0,79; 1,55], p=0,560	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Detalldarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen <sup>b</sup>			
UE, die bei $\geq$ 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind:			
Lungenfunktion erniedrigt (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,26 [0,07; 0,88], p=0,019	Hinweis auf geringeren Schaden
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Schwindelgefühl (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	9,40 [1,23; 71,72], p=0,007	Hinweis auf höheren Schaden
Ausschlag (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	2,82 [0,95; 8,37], p=0,049	Hinweis auf höheren Schaden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
SUE, die bei $\geq 5$ % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind			
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,40 [0,21; 0,75], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,40 [0,21; 0,75], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Schwere UE (CTCAE $\geq 3$ ), die bei $\geq 5$ % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind			
Lungenfunktion erniedrigt (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,26 [0,07; 0,88], p=0,019	Hinweis auf geringeren Schaden
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Schwindelgefühl (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	9,40 [1,23; 71,72], p=0,007	Hinweis auf höheren Schaden
Ausschlag (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	2,82 [0,95; 8,37], p=0,049	Hinweis auf höheren Schaden
<p>a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von <math>\geq 4</math> Punkten.</p> <p>b: In dieser Übersicht werden für die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen nur die statistisch signifikanten Daten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.21 präsentiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (VX08-770-103)

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<b>Mortalität</b>			
Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
<b>Morbidität</b>			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	11,11 [4,40; 17,81], p=0,002 0,95 [0,34; 1,55], p=0,003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	14,40 [5,86; 22,94], p=0,001 0,96 [0,36; 1,57], p=0,003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 48 Wochen			
absolute Verbesserung:			
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,82 [1,07; 7,42], p=0,037	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,10 [1,05; 9,15], p=0,041	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	5,83 [1,33; 25,49], p=0,020	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,28 [0,67; 1,88], p=0,0001 1,21 [0,59; 1,84], p=0,0003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (z-Score) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,54 [0,32; 0,76], p< 0,0001 1,41 [0,77; 2,06], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,63 [0,55; 4,79], p=0,375	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,98 [0,18; 21,66], p=0,569	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,98 [0,18; 21,66], p=0,569	kein Hinweis auf Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	1,81 [0,51; 6,42], p=0,357	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	1,90 [0,53; 6,79], p=0,314	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	2,03 [0,18; 22,72], p=0,559	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	2,03 [0,18; 22,72], p=0,559	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-54,54 [-63,10; -45,97], p< 0,0001  -3,85 [-4,89; -2,82], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
<b>Lebensqualität</b>			
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/ Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	4,88 [-0,44; 10,20], p=0,071  0,51 [-0,06; 1,07], p=0,077	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert  RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	5,06 [-1,64; 11,76], p=0,135  0,43 [-0,13; 0,99], p=0,128  1,65 [0,75; 3,61], p=0,204	kein Hinweis auf Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/ Erziehungsberechtigte]	Körperliches Wohlbefinden LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,22 [-3,88; 6,32], p=0,633 0,14 [-0,43; 0,70], p=0,629	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Vitalität LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	4,69 [-0,79; 10,18], p=0,092 0,47 [-0,09; 1,04], p=0,099	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Gefühlslage LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-2,24 [-6,27; 1,79], p=0,268 -0,32 [-0,89; 0,24], p=0,256	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Körperbild LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	6,61 [0,76 ; 12,46], p=0,028 0,65 [0,08; 1,23], p=0,027	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Essstörungen LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,69 [-5,43; 8,81], p=0,635 0,13 [-0,43; 0,69], p=0,648	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Therapiebelastung LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,99 [-5,29; 9,26], p=0,586 0,15 [-0,41; 0,72], p=0,583	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Subjektive Gesundheitseinschätzung LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,85 [-5,09; 6,78], p=0,775 0,08 [-0,48; 0,64], p=0,767	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Gewichtsprobleme LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	15,58 [5,85; 25,31], p=0,002 0,94 [0,35; 1,53], p=0,003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Gastrointestinale Symptome LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	3,56 [-0,55; 7,67], p=0,088 0,50 [-0,07; 1,07], p=0,083	kein Hinweis auf Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,60 [-3,10; 10,30], p=0,285 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,31 [-0,26; 0,87], p=0,280	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -3,44 [-8,52; 1,65], p=0,180 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,35 [-0,92; 0,21], p=0,213	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,24 [-3,00; 3,50], p=0,8789 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,034 [-0,52; 0,60], p=0,893	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,07 [-2,26; 8,39], p=0,253 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,32 [-0,24; 0,88], p=0,259	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 2,71 [-1,57; 6,99], p=0,209 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,34 [-0,23; 0,90], p=0,238	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 2,65 [-2,18; 7,45], p=0,275 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,31 [-0,26; 0,87], p=0,278	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,16 [-6,95; 7,27], p=0,964 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,01 [-0,55; 0,58], p=0,964	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,58 [-4,59; 11,76], p=0,382 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,26 [-0,30; 0,82], p=0,361	kein Hinweis auf Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>			
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	1,04 [0,96; 1,12], p=0,317	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,83 [0,29; 2,39], p=0,737	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen:			
moderate UE (CTCAE $\geq$ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,91 [0,67; 1,22], p=0,515	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,80 [0,24; 2,65], p=0,717	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
lebensbedrohliche UE (CTCAE $\geq$ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,67 [0,71; 3,91], p=0,234	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen <sup>b</sup>			
UE, die bei $\geq$ 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind:	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
SUE, die bei $\geq$ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Schwere UE (CTCAE $\geq$ 3), die bei $\geq$ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Effekt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor</b>
<p>a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von <math>\geq 4</math> Punkten.</p> <p>b: In dieser Übersicht werden für die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen nur die statistisch signifikanten Daten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.21 präsentiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

***Subgruppenanalysen***

In den Subgruppenanalysen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 ergab der Interaktionstest für einige Endpunkte Belege für eine mögliche Effektmodifikation für verschiedene Merkmale. Die Effekte lassen sich jedoch nicht konsistent über alle Endpunkte/eine gehäufte Anzahl an Endpunkten beobachten. Es wird daher insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch ein Subgruppenmerkmal ausgegangen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Anwendungsgebiet B**

Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor erfolgt anhand einer RCT (VX12-770-111) unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in der zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden. Nachfolgend werden auf Endpunktebene die Ergebnisse sowie der Zusatznutzen dargestellt (Tabelle 1-10).

Tabelle 1-10: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (VX12-770-111)

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<b>Mortalität</b>			
Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
<b>Morbidität</b>			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	13,76 [9,94; 17,57], p< 0,0001 1,57 [1,05; 2,10], p< 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	17,73 [12,80; 22,67], p< 0,0001 1,50 [0,98; 2,02], p< 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 8 Wochen			
absolute Verbesserung			
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	17,77 [2,50; 126,46], p=0,004	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Veränderung des BMI (absolut) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,69 [0,45; 0,92], p< 0,0001 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 1,28 [0,77; 1,78], p< 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (z-Score) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,23 [0,07; 0,39], p=0,006 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 1,02 [0,30; 1,73], p=0,007	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert 0,86 [0,30; 2,44], p=0,777	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandelungs-pflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,81 [0,32; 2,04], p=0,656	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-49,63 [-57,80; -41,47], p< 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-2,84 [-3,50; -2,17], p< 0,0001	
<b>Lebensqualität</b>			
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen			
CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	11,29 [-4,25; 26,84], p=0,135	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,79 [-0,27; 1,84], p=0,133	
	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	2,67 [1,09; 6,52], p=0,009	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	7,38 [-1,27; 16,04], p=0,085	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,76 [-0,16; 1,67], p=0,099	
CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	9,88 [4,16; 15,60], p=0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,88 [0,34; 1,42], p=0,002	
	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	1,88 [0,88; 3,99], p=0,100	kein Hinweis auf Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]	Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz 3,70 [-8,86; 16,27], [95 %-KI], p-Wert p=0,525	kein Hinweis auf Zusatznutzen
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,33 [-0,69; 1,35], p=0,501	
	Gefühlslage	LS-MW-Differenz 1,97 [-4,52; 8,47], [95 %-KI], p-Wert p=0,501	kein Hinweis auf Zusatznutzen
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,31 [-0,71; 1,33], p=0,525	
	Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz 4,87 [-9,56; 19,31], [95 %-KI], p-Wert p=0,447	kein Hinweis auf Zusatznutzen
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,41 [-0,61; 1,44], p=0,403	
	Körperbild	LS-MW-Differenz 0,63 [-14,03; 15,28], [95 %-KI], p-Wert p=0,924	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,03 [-0,98; 1,05], p=0,948			
Essstörungen	LS-MW-Differenz -13,22 [-35,85; 9,41], [95 %-KI], p-Wert p=0,204	kein Hinweis auf Zusatznutzen	
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,74 [-1,79; 0,31], p=0,154		
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz 0,85 [-24,62; 26,32], [95 %-KI], p-Wert p=0,938	kein Hinweis auf Zusatznutzen	
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,04 [-0,98; 1,05], p=0,939		
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz -2,08 [-21,83; 17,67], [95 %-KI], p-Wert p=0,811	kein Hinweis auf Zusatznutzen	
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,11 [-1,13; 0,91], p=0,820		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	10,23 [1,06; 19,39], p=0,032
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,13 [0,18; 2,08], p=0,022
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,96 [-7,51; 9,43], p=0,800
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,11 [-0,77; 0,99], p=0,800
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-1,73 [-9,25; 5,80], p=0,623
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,21 [-1,09; 0,67], p=0,630
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-6,00 [-14,27; 2,28], p=0,140
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,71 [-1,62; 0,19], p=0,116
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-3,63 [-17,02; 9,77], p=0,545
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,21 [-1,09; 0,67], p=0,629
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,80 [-4,27; 17,88], p=0,204
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,52 [-0,37; 1,41], p=0,238
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-1,18 [-10,94; 8,58], p=0,792
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,11 [-0,99; 0,77], p=0,803

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-1,92 [-12,99; 9,16], p=0,716	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,15 [-1,02; 0,73], p=0,734	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,45 [0,05; 12,86], p=0,049	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,86 [-0,06; 1,78], p=0,066	
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,59 [-10,36; 13,53], p=0,777	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,12 [-0,76; 1,00], p=0,779	
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt			
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,57 [-3,34; 4,48], p=0,769	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,08 [-0,44; 0,59], p=0,772	
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,99 [-1,48; 7,46], p=0,183	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,37 [-0,18; 0,91], p=0,183	
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	7,09 [2,40; 11,78], p=0,004	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,73 [0,17; 1,29], p=0,011	
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,42 [-4,48; 5,31], p=0,863	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,05 [-0,47; 0,56], p=0,859	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,05 [-2,78; 4,87], p=0,580
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,14 [-0,38; 0,65], p=0,597
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,00 [-1,44; 9,43], p=0,145
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,38 [-0,14; 0,90], p=0,150
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,40 [-1,13; 5,92], p=0,178
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,31 [-0,21; 0,82], p=0,242
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,94 [-4,36; 8,24], p=0,535
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,17 [-0,35; 0,68], p=0,522
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	8,23 [2,82; 13,64], p=0,004
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,85 [0,29; 1,41], p=0,004
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,52 [-2,68; 11,72], p=0,212
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,36 [-0,19; 0,90], p=0,193
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,68 [-0,47; 7,84], p=0,081
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,40 [-0,12; 0,92], p=0,127

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>			
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,88 [0,69; 1,12], p=0,289	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,56 [0,18; 1,74], p=0,308	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen:			
moderate UE (CTCAE $\geq$ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,51 [0,29; 0,90], p=0,016	Hinweis auf geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,49 [0,16; 1,48], p=0,193	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
lebensbedrohliche UE (CTCAE $\geq$ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,95 [0,64; 5,92], p=0,230	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen <sup>b</sup>			
UE, die bei $\geq$ 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	4,38 [1,01; 18,94], p=0,026	Hinweis auf höheren Schaden
SUE, die bei $\geq$ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Schwere UE (CTCAE $\geq$ 3), die bei $\geq$ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<p>a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von <math>\geq 4</math> Punkten.  b: In dieser Übersicht werden für die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen nur die statistisch signifikanten Daten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.19 präsentiert.  Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

**Subgruppenanalysen**

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) über 8 Wochen, Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen und Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen ergab der Interaktionstest Belege für eine mögliche Effektmodifikation für verschiedene Merkmale. Die Effekte lassen sich nicht konsistent über alle Endpunkte/eine gehäufte Anzahl an Endpunkten beobachten. Es wird daher insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch ein Subgruppenmerkmal ausgegangen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Anwendungsgebiet C**

Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor erfolgt anhand von zwei nicht randomisierten Studien (VX11-770-108 und VX11-770-109) unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in der zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden. Die Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 wurden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da sie im vorliegenden Anwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz darstellen und Grundlage für die Zulassungserweiterung waren. Zudem wurde ein Evidenztransfer zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Begründung zur Anerkennung eines Zusatznutzens). Nachfolgend werden auf Endpunktebene die Ergebnisse für die Studien VX11-770-108 (Tabelle 1-11) und VX11-770-109 (Tabelle 1-12) dargestellt.

Tabelle 1-11: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (VX11-770-108)

<b>Endpunkt</b>	<b>Effekt<sup>a</sup></b>		
<b>Mortalität</b>			
Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen	Anteil		0,0 %
<b>Morbidität</b>			
Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD		1,79 ± 17,81
Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD		0,37 ± 0,42
Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD		0,20 ± 0,25
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	Anteil		44,1 %
Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil		5,9 %
Anzahl der Patienten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil		5,9 %
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,971 [0,809; 0,996]
		Tag 16 bis 56	0,821 [0,645; 0,915]
		Tag 57 bis 112	0,608 [0,423; 0,751]
		Tag 113 bis 168	0,539 [0,354; 0,692]
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,971 [0,809; 0,996]
		Tag 16 bis 56	0,971 [0,809; 0,996]
		Tag 57 bis 112	0,940 [0,782; 0,985]
		Tag 113 bis 168	0,940 [0,782; 0,985]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>		<b>Effekt<sup>a</sup></b>
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15    0,971 [0,809; 0,996] Tag 16 bis 56    0,971 [0,809; 0,996] Tag 57 bis 112    0,940 [0,782; 0,985] Tag 113 bis 168    0,940 [0,782; 0,985]
	Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]    -46,86 ± 26,19
	Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]    99,8 ± 138,35
	<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>	
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	Anteil	97,1 %
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	Anteil	17,6 %
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	2,9 %
Husten	Anteil	55,9 %
Nasale Verstopfung	Anteil	26,5 %
Rhinorrhoe	Anteil	20,6 %
Infektion der oberen Atemwege	Anteil	23,5 %
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	Anteil	14,7 %
Krupp	Anteil	8,8 %
Otitis media	Anteil	8,8 %
Sinusitis	Anteil	8,8 %
Erbrechen	Anteil	29,4 %
Verstopfung	Anteil	11,8 %
Erhöhte Leberenzyme	Anteil	5,9 %
Hautausschlag	Anteil	11,8 %
Fieber	Anteil	17,6 %
a: Es sind die Ergebnisse der gepoolten Dosierungen dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (VX11-770-109)

Endpunkt	Effekt <sup>a</sup>		
<b>Mortalität</b>			
Anzahl der Todesfälle über 84 Wochen	Anteil	0,0 %	
<b>Morbidität</b>			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 84 Wochen	mittlere Änderung ± SD	8,4 ± 18,3	
Veränderung des BMI z-Scores über 84 Wochen	mittlere Änderung ± SD	-0,08 ± 0,61	
Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,0 ± 0,50	
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 84 Wochen	Anteil	39,39 %	
Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	Anteil	18,18 %	
Anzahl der Patienten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	Anteil	18,18 %	
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,909 [0,744; 0,970]
		Tag 16 bis 56	0,786 [0,602; 0,892]
		Tag 57 bis 112	0,754 [0,568; 0,869]
		Tag 113 bis 168	0,723 [0,535; 0,845]
		Tag 169 bis 336	0,692 [0,502; 0,821]
		Tag 337 bis 420	0,660 [0,470; 0,795]
		Tag 421 bis 504	0,596 [0,407; 0,742]
		Tag 505 bis 588	0,596 [0,407; 0,742]
		Tag > 588	k. A.
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,970 [0,804; 0,996]
		Tag 16 bis 56	0,939 [0,777; 0,984]
		Tag 57 bis 112	0,939 [0,777; 0,984]
		Tag 113 bis 168	0,908 [0,740; 0,969]
		Tag 169 bis 336	0,908 [0,740; 0,969]
		Tag 337 bis 420	0,876 [0,703; 0,952]
		Tag 421 bis 504	0,813 [0,629; 0,911]
		Tag 505 bis 588	0,813 [0,629; 0,911]
		Tag > 588	k. A.
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,970 [0,804; 0,996]
		Tag 16 bis 56	0,939 [0,777; 0,984]
		Tag 57 bis 112	0,939 [0,777; 0,984]
		Tag 113 bis 168	0,908 [0,740; 0,969]
		Tag 169 bis 336	0,908 [0,740; 0,969]
		Tag 337 bis 420	0,845 [0,667; 0,932]
		Tag 421 bis 504	0,813 [0,630; 0,911]
		Tag 505 bis 588	0,813 [0,630; 0,911]
		Tag > 588	k. A.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>		<b>Effekt<sup>a</sup></b>
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]	-8,5 ± 31,5
Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 84 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]	56,8 ± 195,6
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>		
Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen	Anteil	100,0 %
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 84 Wochen	Anteil	33,3 %
Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	3,0 %
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	Anteil	30,3 %
Otitis media	Anteil	18,2 %
Sinusitis	Anteil	15,2 %
Infektion der oberen Atemwege	Anteil	15,2 %
Virale Gastroenteritis	Anteil	12,1 %
Husten	Anteil	72,7 %
Nasale Verstopfung	Anteil	21,2 %
Rhinorrhoe	Anteil	18,2 %
Erbrechen	Anteil	39,4 %
Unterleibsschmerzen	Anteil	15,2 %
Fieber	Anteil	39,4 %
Erhöhte ALT	Anteil	21,2 %
Erhöhte AST	Anteil	18,2 %
Adenovirus-Test positiv	Anteil	22,2 %
Hautausschlag	Anteil	12,1 %
a: Es sind die Ergebnisse der gepoolten Dosierungen dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Anwendungsgebiet D**

Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor erfolgt anhand von einer RCT (VX11-770-110) unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in der zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden. Nachfolgend werden auf Endpunktebene die Ergebnisse sowie der Zusatznutzen dargestellt (Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (VX11-770-110)

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<b>Mortalität</b>			
Mortalität über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
<b>Morbidität</b>			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	5,47 [1,05; 9,89], p=0,017 0,75 [0,13; 1,37], p=0,019	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	10,85 [2,78; 18,92], p=0,010 0,81 [0,19; 1,43], p=0,012	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 24 Wochen			
absolute Verbesserung			
Schwellenwert < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,94 [1,25; 6,92], p=0,014	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,65 [1,08; 6,52], p=0,034	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	5,96 [1,47; 24,19], p=0,013	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	8,51 [1,14; 63,61], p=0,037	kein Hinweis auf Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
relative Verbesserung			
Schwellenwert < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,43 [1,22; 4,85], p=0,012	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,84 [1,18; 6,85], p=0,020	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,12 [1,13; 8,58], p=0,028	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,98 [1,25; 12,65], p=0,019	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,17; 0,80], p=0,192 0,39 [-0,21; 1,00], p=0,196	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,88 [0,52; 1,52], p=0,656	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,35 [0,08; 1,50], p=0,158	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,35 [0,08; 1,50], p=0,158	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,97 [0,43; 2,18], p=0,936	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,33 [0,07; 1,64], p=0,175	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,34 [0,07; 1,68], p=0,184	kein Hinweis auf Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen		
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,33 [0,07; 1,61], p=0,171
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,30 [0,06; 1,48], p=0,138
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-20,75 [-29,02; -12,48], p< 0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-1,54 [-2,24; -0,84], p< 0,0001
<b>Lebensqualität</b>		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,10 [4,52; 19,68], p=0,002
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,91 [0,32; 1,50], p=0,003
	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	1,73 [0,82; 3,66], p=0,146
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	10,42 [2,10; 18,75], p=0,015
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,71 [0,13; 1,29], p=0,018
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,76 [-4,16; 9,68], p=0,425
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,23 [-0,33; 0,79], p=0,415
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,59 [3,76; 21,41], p=0,006
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,82 [0,23; 1,40], p=0,007
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,04 [1,88; 10,20], p=0,005
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,83 [0,25; 1,42], p=0,006

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,61 [0,45; 12,76], p=0,036	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,61 [0,04; 1,18], p=0,037	
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,39 [-0,99; 7,77], p=0,126	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,44 [-0,13; 1,00], p=0,128	
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,04 [0,69; 9,39], p=0,024	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,66 [0,08; 1,23], p=0,027	
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-3,28 [-9,74; 3,18], p=0,312	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,29 [-0,86; 0,27], p=0,301	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,22 [-2,47; 14,90], p=0,157	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,41 [-0,15; 0,98], p=0,149	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,10 [-4,99; 9,20], p=0,554	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,17 [-0,39; 0,73], p=0,553	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,95 [-4,13; 6,03], p=0,708	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,11 [-0,45; 0,67], p=0,703	
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>			
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,96 [0,88; 1,04], p=0,298	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,36 [0,08; 1,62], p=0,160	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen			
moderate UE (CTCAE $\geq$ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,52 [0,31; 0,86], p=0,005	Hinweis auf geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,27 [0,03; 2,26], p=0,191	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
lebensbedrohliche UE (CTCAE $\geq$ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,08 [0,17; 7,10], p=0,934	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Detalldarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen <sup>b</sup>			
UE, die bei $\geq$ 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
SUE, die bei $\geq$ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Schwere UE (CTCAE $\geq$ 3), die bei $\geq$ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
<p>a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von <math>\geq</math> 4 Punkten.</p> <p>b: In dieser Übersicht werden für die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen nur die statistisch signifikanten Daten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.19 präsentiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

***Subgruppenanalysen***

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen und Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen ergab der Interaktionstest Belege für eine mögliche Effektmodifikation für verschiedene Merkmale. Die Effekte lassen sich nicht konsistent über alle Endpunkte/eine gehäufte Anzahl an Endpunkten beobachten. Es wird daher insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch ein Subgruppenmerkmal ausgegangen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Anwendungsgebiet E**

Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor erfolgt anhand einer nicht randomisierten Studie (VX15-770-124). Hierbei handelt es sich um eine einarmige, zweiteilige (Part A und Part B) multizentrische, open-label Phase-III-Studie verschiedener Anwendungsgebiete. Für Anwendungsgebiet E untersucht die Studie zwei Körpergewichts-basierte Dosis-Strata (50 mg bei Patienten < 14 kg und 75 mg bei Patienten ≥ 14 kg) des zu bewertenden Arzneimittels bei Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten. Für Patienten im Alter von weniger als 12 Monaten ist die Studie noch laufend (geplantes Anwendungsgebiet F), sodass in diesem Dossier einzig die Daten der 12 bis < 24 Monate alten Kinder gezeigt werden, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung im vorliegenden Anwendungsgebiet waren. Zudem wurde ein Evidenztransfer zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Begründung zur Anerkennung eines Zusatznutzens). Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Nachfolgend werden die Ergebnisse zu dieser Studie dargestellt (Tabelle 1-14).

Tabelle 1-14: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (VX15-770-124)

<b>Endpunkt</b>	<b>Effekt</b>		
<b>Part B</b>			
<b>Morbidität</b>			
Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,15 ± 0,42	
Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,28 ± 0,60	
Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,07 ± 0,65	
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	Anteil	42,1 %	
Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation im Jahr	MW ± SD (Tage)	22,4 (32,0)	
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis [95 %-KI]	2 Wochen	1,000 [-; -]
		4 Wochen	0,947 [0,681; 0,992]
		8 Wochen	0,724 [0,459; 0,875]
		12 Wochen	0,613 [0,355; 0,793]
		18 Wochen	0,557 [0,307; 0,749]
		24 Wochen	0,557 [0,307; 0,749]
Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen	Anteil	5,3 %	
Anzahl der Tage mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr	MW ± SD (Tage)	1,9 (8,4)	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Effekt	
Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis [95 %-KI]	2 Wochen	1,000 [-; -]
		4 Wochen	1,000 [-; -]
		8 Wochen	0,944 [0,666; 0,992]
		12 Wochen	0,944 [0,666; 0,992]
		18 Wochen	0,944 [0,666; 0,992]
		24 Wochen	0,944 [0,666; 0,992]
Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [µg/g]		164,7 ± 151,9
Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – Responderanalyse	Post-Baseline Ergebnisse [µg/g], n(%)	< 50 mmol/l	0
		≥ 50 und ≤ 200 mmol/l	3 (15,8)
		> 200 mmol/l	12 (63,2)
		unbekannt	4 (21,1)
		Gesamt	19 (100,0)
Veränderung des IRT über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [ng/ml]		-647,1 ± 339,3
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]		-73,5 ± 17,5
<b>Part A und Part B</b>			
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>			
Part A: Anzahl der Todesfälle über 14 Tage	Anteil		0,0 %
Part B: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen	Anteil		0,0 %
<b>Morbidität<sup>a</sup></b>			
Part A: Veränderung der Lipase (Pankreasenzym) über 5 Tage	mittlere Änderung ± SD [U/l]		-58,14 ± 58,35
Part A: Veränderung der Amylase (Pankreasenzym) über 5 Tage	mittlere Änderung ± SD [U/l]		-12,0 ± 16,4
Part B: Veränderung der Lipase (Pankreasenzym) über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [U/l]		-228,39 ± 262,95
Part B: Veränderung der Amylase (Pankreasenzym) über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [U/l]		-54,8 ± 70,5

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	
<b>Sicherheit/Verträglichkeit<sup>a</sup></b>		
Anzahl der Patienten mit UE		
Part A: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage	Anteil	42,9 %
Part B: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	Anteil	94,7 %
Anzahl der Patienten mit SUE		
Part A: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage	Anteil	0,0 %
Part B: Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen	Anteil	10,5 %
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
Part A: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	0,0 %
Part B: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	0,0 %
Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE		
Part A: Anzahl der Patienten mit jeglichem UE (in mindestens einem Dosierungs-Stratum) über 14 Tagen:		
Husten	Anteil	42,9 %
Fatigue	Anteil	14,3 %
Sturz	Anteil	14,3 %
Kopfverletzung	Anteil	14,3 %
Part B: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 10,5$ % in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen		
Husten	Anteil	73,7 %
Rhinorrhoe	Anteil	31,6 %
Otitis media	Anteil	21,1 %
Infektion der oberen Atemwege	Anteil	21,1 %
Konjunktivitis	Anteil	10,5 %
Rhinitis	Anteil	10,5 %
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Anteil	36,8 %
Alanin-Aminotransferase erhöht	Anteil	31,6 %
Blutdruck erhöht	Anteil	15,8 %

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>		<b>Effekt</b>
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Anteil	15,8 %
Test auf Pseudomonas positiv	Anteil	15,8 %
Lactat-Dehydrogenase im Blut erhöht	Anteil	10,5 %
Pyrexie	Anteil	36,8 %
Obstipation	Anteil	15,8 %
Erbrechen	Anteil	15,8 %
Dehydration	Anteil	10,5 %
<p>a: Die Studie VX15-770-124 beinhaltet 2 Studienabschnitte mit 2 (Part A) bzw. 1 (Part B) Stratum, die durch die unterschiedlichen Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels definiert sind. Die zwei Dosierungen des Part A (50 mg und 75 mg) resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Für Part A sind hier einzig die Ergebnisse der gepoolten Dosierungen dargestellt. Im Rahmen von Modul 4E erfolgt die Darstellung der Effektschätzer pro Stratum (d. h. pro Dosis) sowie gepoolt für beide Dosis-Strata (d. h. für die Gesamtstudie). Die Dosierung des Part B (50 mg) resultiert ebenfalls aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Darstellung der Effektschätzer des Part B erfolgt nur für das Dosis-Stratum 50 mg, da alle Patienten zur Baseline leichter als 14 kg waren. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	ja
B	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	ja
C	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	ja
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	ja
E	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

**Anwendungsgebiet A – Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens**

- Bei Patienten mit CF im Alter ab 6 Jahren (mit einer G551D-Mutation) führt die Therapie mit Ivacaftor zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; Percent predicted the Forced Expiratory Volume in 1 Second; FEV<sub>1</sub>%) im Vergleich zu BSC. FEV<sub>1</sub>% ist ein etablierter prognostischer Faktor für die Mortalität bei CF und ein zentraler Morbiditätsparameter, dessen Veränderung im klinischen Alltag für die Therapieentscheidung relevant ist.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter ab 6 Jahren zu statistisch signifikanten Verbesserungen bezüglich des altersentsprechenden Body Mass Index (BMI) gegenüber der alleinigen BSC und zeigt somit bei Kindern und Jugendlichen eine Verbesserung der CF-assoziierten typischen Entwicklungsstörungen.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Reduktionen der Rate und der Dauer pulmonaler Exazerbationen im Vergleich zu BSC.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt im Vergleich zu BSC bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Reduktionen der Rate und der Dauer pulmonaler Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führen.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt im Vergleich zu BSC bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Reduktionen der Rate und der Dauer pulmonaler Exazerbationen, die mit intravenösem (i. v.) Antibiotika behandelt werden müssen.
- Die beobachtete Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß verdeutlicht eine bisher nicht erreichte Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion in der CF-Therapie.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter ab 12 Jahren zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne Atmungssystem im CFQ-R-Fragebogen (gepoolte Version für Kinder zwischen 12-13 Jahre und für Jugendliche oder Erwachsene) gegenüber BSC.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren zu qualitativen Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne Atmungssystem im CFQ-R-Fragebogen gegenüber BSC.
- Auch in weiteren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielte die Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren signifikante Verbesserungen im Vergleich zu BSC.
- Unter der Therapie mit Ivacaftor wird bei Patienten ab 6 Jahren eine deutlich geringere Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) beobachtet als unter BSC.
- Eine open-label Erweiterungsstudie (VX08-770-105) zeigt, dass die erheblichen Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte für die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und  $\geq 12$  Jahren mindestens bis zu 96 Wochen anhalten.
- Im gesamten Studienverlauf traten keine Todesfälle auf. Zudem konnte im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor beobachtet werden. Zudem konnte eine signifikante Reduktion der Transplantationen, der Hospitalisierungen und der pulmonalen Exazerbationen erkannt werden.

Zusammenfassend zeigen die Daten, dass bei Behandlung mit Ivacaftor in den genannten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit, erhebliche Zusatznutzenbelege resultieren, sodass der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen BSC im Rahmen dieses Nutzendossiers gesamtheitlich als **erheblich** eingestuft wird.

Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 wird die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen als ausreichend betrachtet. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der BSC als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Fast alle in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch weitere Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von den Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

**Anwendungsgebiet B – Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens**

- Bei Patienten mit CF ab 6 Jahren, bei denen eine nicht-G551D-Gating-Mutation (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) vorliegt, führt die Therapie mit Ivacaftor zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) im Vergleich zu BSC. FEV<sub>1</sub>% ist ein etablierter prognostischer Faktor für die Mortalität bei CF und ein zentraler Morbiditätsparameter, dessen Veränderung im klinischen Alltag für die Therapieentscheidung relevant ist.
- Die beobachtete Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß verdeutlicht eine bisher nicht erreichte Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion in der CF-Therapie.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt zu statistisch signifikanten Verbesserungen bezüglich des altersentsprechenden Gewichts gegenüber der alleinigen BSC und zeigt somit bei Kindern und Jugendlichen eine Verbesserung der CF-assoziierten typischen Entwicklungsstörungen.
- Es ist aufgrund der signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion und der Gewichtszunahme von einer Verbesserung der Morbiditätsrisiken unter der Therapie mit Ivacaftor im Vergleich zu BSC auszugehen.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne Atmungssystem im CFQ-R-Fragebogen (gepoolte Version für Kinder zwischen 12-13 Jahren und für Jugendliche oder Erwachsene) gegenüber BSC.
- Die geringe Inzidenz von SUE zeigt die gute Verträglichkeit der Therapie mit Ivacaftor. Im gesamten Studienverlauf traten keine Todesfälle auf.
- Im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien konnte eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor beobachtet werden. Zudem konnte eine signifikante Reduktion der Transplantationen, der Hospitalisierungen und der pulmonalen Exazerbationen erkannt werden.

Zusammenfassend zeigen die Daten, dass bei Behandlung mit Ivacaftor in den genannten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit, erhebliche Zusatznutzenbelege resultieren, sodass der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen BSC im Rahmen dieses Nutzendossiers gesamtheitlich als **beträchtlich** eingestuft wird.

Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX12-770-111 wird die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen als ausreichend betrachtet. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der BSC als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Der Großteil der in der Studie VX12-770-111 eingeschlossenen Patienten war kaukasischer Abstammung (74 – 95 %), weshalb die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

**Anwendungsgebiet C – Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt über einen Evidenztransfer. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC bei älteren Patienten ( $\geq 6$  Jahre) mit CF und den gleichen Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet wird im Rahmen der Schlussfolgerung zum Zusatznutzen diskutiert.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (Europäische Gemeinschaft; EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen zu Kindern und Jugendlichen in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert.

Für den angestrebten Evidenztransfer im Anwendungsgebiet C betrifft das Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlicher Altersklassen: Patienten im Alter von 2-5 Jahren (Anwendungsgebiet C) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B).

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Die Kriterien 1 bis 3 zum Transfer der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche bzw. Kinder sind gemäß der Angaben in Modul 4 (Abschnitt 4.4.2) sowie der Angaben in den Abschnitten 1.2 und 1.5 erfüllt. Die Fragestellung bzgl. des Zusatznutzens kann somit beantwortet werden, da sowohl der Wirkmechanismus von Ivacaftor (Kriterium 1) bei Kindern und Erwachsenen identisch ist, das Erscheinungsbild der Erkrankung (Kriterium 2) zwischen Kindern und Erwachsenen vergleichbar ist und die Wirksamkeit und Sicherheit der Studien übertragbar sind.

Die Ergebnisse der Populationen (Patienten im Alter von 2-5 Jahren (Anwendungsgebiet C) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiete A und B) zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor. Somit kann die Evidenz der Population in Anwendungsgebiet A und B auf die Population in Anwendungsgebiet C übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Da keine adäquaten direkten Vergleichsdaten von Ivacaftor und der zVT BSC vorliegen, sondern die gezeigten Effekte aus der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie VX11-770-108 und der Folgestudie VX11-770-109 stammen, wird der Zusatznutzen von Ivacaftor im Anwendungsgebiet C als **nicht quantifizierbar** eingeschätzt.

**Anwendungsgebiet D – Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens**

- Bei Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, führt die Therapie mit Ivacaftor zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) im Vergleich zu BSC. FEV<sub>1</sub>% ist ein etablierter prognostischer Faktor für die Mortalität bei CF und ein zentraler Morbiditätsparameter, dessen Veränderung im klinischen Alltag für die Therapieentscheidung relevant ist.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne Atmungssystem im CFQ-R-Fragebogen gegenüber der alleinigen BSC. Auch in den nicht-respiratorischen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielte die Behandlung mit Ivacaftor signifikante Verbesserungen im Vergleich zu BSC.
- Die beobachtete Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß verdeutlicht eine bisher nicht erreichte Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion in der CF-Therapie bei Patienten mit R117H-Mutation.
- Ivacaftor verfügt über ein günstiges Sicherheitsprofil und erwies sich in der Studie VX11-770-110 als gut verträglich.
- Im gesamten Studienverlauf traten keine Todesfälle auf. Zudem konnte im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor beobachtet werden. Zudem konnte eine signifikante Reduktion der Transplantationen, der Hospitalisierungen und der pulmonalen Exazerbationen erkannt werden.
- Eine open-label Erweiterungsstudie (VX12-770-112) zeigt, dass die erheblichen Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte mindestens bis zu 104 Wochen anhalten.

Zusammenfassend zeigen die Daten, dass bei Behandlung mit Ivacaftor in den genannten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit, erhebliche Zusatznutzenbelege resultieren, sodass der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen BSC im Rahmen dieses Nutzendossiers gesamtheitlich als **beträchtlich** eingestuft wird.

Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX11-770-110 wird die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen als ausreichend betrachtet. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der BSC als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Alle in Studie VX11-770-110 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch weitere Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

**Anwendungsgebiet E – Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt über einen Evidenztransfer. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC bei älteren Patienten ( $\geq 6$  Jahre) mit CF und den gleichen Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet wird im Rahmen der Schlussfolgerung zum Zusatznutzen diskutiert.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen zu Kindern und Jugendlichen in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert.

Für den angestrebten Evidenztransfer im Anwendungsgebiet E betrifft das Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlicher Altersklassen: Patienten im Alter von 12 bis  $< 24$  Monaten (Anwendungsgebiet E) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B).

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Die Kriterien 1 bis 3 zum Transfer der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche bzw. Kinder sind gemäß der Angaben in Modul 4 (Abschnitt 4.4.2) sowie der Angaben in den Abschnitten 1.2 und 1.5 erfüllt. Die Fragestellung bzgl. des Zusatznutzens kann somit beantwortet werden, da sowohl der Wirkmechanismus von Ivacaftor (Kriterium 1) bei Kindern und Erwachsenen identisch ist, das Erscheinungsbild der Erkrankung (Kriterium 2) zwischen Kindern und Erwachsenen vergleichbar ist und die Wirksamkeit und Sicherheit der Studie übertragbar ist.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Populationen (Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten (Anwendungsgebiet E) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiete A und B) zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor. Somit kann die Evidenz der Population in Anwendungsgebiet A und B auf die Population in Anwendungsgebiet E übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Evidenz der älteren CF-Populationen in den Anwendungsgebieten A und B wurde ebenfalls in Anwendungsgebiet C auf die Population Kinder mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen übertragen und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die CF ist eine progressive Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation von Krankheitslast, deren Geschwindigkeit von der zugrundeliegenden Mutation bestimmt ist. Im Anwendungsgebiet C und E werden die gleichen Mutationen berücksichtigt, wie auch in den Anwendungsgebieten A und B. Somit ist davon auszugehen, dass das Kontinuum der Krankheitsprogression bei CF-Patienten mit Gating-Mutationen im vorliegenden Gesamt-Dossier (Anwendungsgebiete A, B, C und E) abgebildet ist und somit den lückenlosen Transfer der Erkenntnisse von den älteren (und somit schwerer kranken) Populationen auf die jüngeren erlaubt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor sind ebenfalls innerhalb der Populationen der Anwendungsgebiete A, B und C vergleichbar (siehe hierzu Modul 4A, 4B und 4C) und stehen somit auch in Einklang mit der jüngsten Population im vorliegenden Anwendungsgebiet E.

Darüber hinaus liegt neben den vergleichbaren Effekten ein hoher therapeutischer Bedarf einer frühzeitigen Intervention vor, um in jungen CF-Patienten irreversible Folgeschäden zu vermeiden oder so lange wie möglich hinauszuzögern. Bei einem frühen Behandlungsbeginn und einer kontinuierlichen Weiterbehandlung der Kinder des Anwendungsgebietes E mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer können die dauerhaften Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamt oder gar verhindert werden. Es kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor der Kinder im Anwendungsgebiet E mindestens so groß sein wird wie in den Anwendungsgebieten A und B. Untersuchungen von Daten, die über jeweils drei Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden, zeigen, dass je früher die Therapie begonnen wird, desto stärker der krankheitsmodifizierende Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion ist.

Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, deckt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF und ermöglicht es, frühzeitig nach einer CF-Diagnose im Rahmen des Neugeborenen-Screenings mit einer kausalen CF-Therapie beginnen zu können. Vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast im weiteren Verlauf ist für Ivacaftor ein **beträchtlicher** Zusatznutzen festzustellen. Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen Manifestationen von CF bei und führt so zu einer erhöhten Lebenserwartung und einem verbesserten Gesundheitszustand.

## 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)*

### **Anwendungsgebiet A**

Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen.

### **Anwendungsgebiet B**

Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

### **Anwendungsgebiet C**

Kinder ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

### **Anwendungsgebiet D**

Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

### **Anwendungsgebiet E**

Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

Die CF-Symptomatik ist individuell sehr verschieden und unterscheidet sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Patienten mit CF leiden häufig an einer schweren multiplen und progredienten Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert. Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten. Als genetische Erkrankung manifestiert sich die CF sehr früh, entsprechende Schäden sind bereits in utero aufzufinden. Folglich ist der Nutzen einer ursächlichen Behandlung umso größer, je früher der Therapiebeginn stattfindet. Daher besteht insbesondere bei Kindern unter zwei Jahren ein hoher medizinischer Bedarf an medikamentösen Therapien, die kausal in die Pathogenese der CF eingreifen.

Trotz der verfügbaren bestmöglichen symptomatischen Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen, welche die Symptome der CF-Patienten behandeln, diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher. Aufgrund dieser hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren (sowohl für Patienten als auch deren Eltern bzw. Betreuer), zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der CF-Patienten, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen, die zielgerichtet an der Ursache der Erkrankung ansetzen.

Ivacaftor stellt eine kausale Therapie für CF-Patienten mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Durch Ivacaftor wird die Offenwahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransportes, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch eine symptomatische Therapie hinaus profitiert. Somit adressiert Ivacaftor den therapeutischen Bedarf.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-16 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)

Tabelle 1-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	160
B	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	2-4
C	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	15-16
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	26
E	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	3
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-17 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)

Tabelle 1-17: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	erheblich	160
B	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	beträchtlich	2-4
C	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	nicht quantifizierbar	15-16

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	beträchtlich	26
E	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	beträchtlich	3
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

### 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 1-18 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 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	262.260,96 bis 262.276,92	41.960.176,69 bis 41.961.152,81
B	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	262.260,96 bis 262.276,92	524.507,97 bis 1.049.023,93
C	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	262.263,67 bis 262.282,34	3.933.955,10 bis 4.196.517,50

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	262.247,00 bis 262.249,00	6.818.422,09 bis 6.818.474,09
E	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	262.263,67 bis 262.282,34	786.791,02 bis 786.847,03
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie in Tabelle 1-19 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 1-18.

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
54.023.852,88 bis 54.812.015,37
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-20 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)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	262.260,96 bis 262.276,92	41.960.176,69 bis 41.961.152,81
B	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	262.260,96 bis 262.276,92	524.507,97 bis 1.049.023,93
C	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	262.263,67 bis 262.282,34	3.933.955,10 bis 4.196.517,50
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	262.247,00 bis 262.249,00	6.818.422,09 bis 6.818.474,09

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
E	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	262.263,67 bis 262.282,34	786.791,02 bis 786.847,03
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie in Tabelle 1-21 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 1-20.

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
54.023.852,88 bis 54.812.015,37
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-22 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)

Tabelle 1-22: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	BSC	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	patientenindividuell unterschiedlich	
B	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	patientenindividuell unterschiedlich	
C	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	patientenindividuell unterschiedlich	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	patientenindividuell unterschiedlich	
E	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	patientenindividuell unterschiedlich	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 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)*

Vertex verfügt über ein funktionierendes Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich im Risk-Management-Plan (RMP) bezüglich der angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformationen Kalydeco-Tabletten und Granulat zu berücksichtigen:

### **Kalydeco-Tabletten (Anwendungsgebiete A, B und D)**

#### **Anwendungsgebiete**

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit CF 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.

Kalydeco-Tabletten werden außerdem angewendet zur Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

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

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF 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. 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 Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****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.

***Gleichzeitige Anwendung mit Cytochrom P450 (CYP) 3A-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.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren.

***Besondere Patientengruppen******Ältere Patienten***

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie) 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.

***Eingeschränkte Nierenfunktion***

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

***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 1-23). Zur Anwendung von Kalydeco als Monotherapie 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 1-23).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-23: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie

	<b>Kalydeco-Monotherapie</b>
<b>Leichte Einschränkung (Child-Pugh-Klasse A)</b>	Keine Dosisanpassung
<b>Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)</b>	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich.
<b>Schwere Einschränkung (Child-Pugh-Klasse C)</b>	Anfangsdosis: Eine Tablette Ivacaftor 150 mg jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kalydeco-Monotherapie bei Kindern unter 12 Monaten 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 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

**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.

**Gegenanzeigen**

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

**Kalydeco-Granulat (Anwendungsgebiete C und E)****Anwendungsgebiete**

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

**Dosierung und Art der Anwendung**

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

**Dosierung**

Kinder ab 12 Monate, Jugendliche und Erwachsene sind nach folgendem Dosierungsschema zu behandeln (siehe Tabelle 1-24).

Tabelle 1-24: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 12 Monaten

<b>Körpergewicht</b>	<b>Einzel dosis</b>	<b>Tages gesamt dosis</b>
≥ 7 kg bis < 14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
≥ 14 kg bis < 25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco-Tabletten	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

**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.

**Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren**

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis bei Patienten ab 12 Monate mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg auf 50 mg zweimal wöchentlich und mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg auf 75 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen.

***Besondere Patientengruppen******Eingeschränkte Nierenfunktion***

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

***Eingeschränkte Leberfunktion***

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird bei Patienten ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg eine reduzierte Dosis von 50 mg einmal täglich und mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg eine reduzierte Dosis von 75 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor und daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern unter 12 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und unverzüglich vollständig zu verzehren. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Wird die Mischung nicht sofort eingenommen, ist sie nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen. Unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Einnahme ist eine fetthaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit zu verzehren.

Auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten.

**Gegenanzeigen**

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