

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 1

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 24.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
1.8.1 Kalydeco-Granulat	31
1.8.2 Kalydeco-Tabletten	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse im Anwendungsgebiet der Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Monaten	32
Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.....	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose, Mukovosidose (Cystic Fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP3A	Cytochrom P450 3A
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FEV _{1%}	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	Intravenös
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
PLA	Placebo
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor
Handelsname:	Kalydeco®
ATC-Code:	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 ist ein sogenannter Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Potentiator und als solcher erhöht er die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins, einem Chloridionenkanal an der Zelloberfläche. Ivacaftor erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der CFTR-Proteinkanal im geöffneten Zustand vorliegt. Dadurch wird der Transport von Chloridionen verbessert (Potentiatoreffekt). In vitro zeigt Ivacaftor eine hohe Selektivität für CFTR, ohne dabei mit zahlreichen anderen Rezeptoren und Enzymen zu interagieren oder deren Aktivität zu modulieren. Die Ergebnisse von in vitro-Studien zeigten, dass Ivacaftor den Transport von Chloridionen bei allen untersuchten CFTR-Gating-Mutationen um mehr als das Zehnfache gegenüber dem Ausgangswert erhöhte. Zudem konnte speziell für CFTR mit R117H-Mutation gezeigt werden, dass die Zugabe von Ivacaftor in vitro die Offenwahrscheinlichkeit des Chloridionenkanals von 22 % auf 42 % des Normalwertes erhöhte. Die Zunahme der Offenwahrscheinlichkeit war auf eine Zunahme der Häufigkeit der Kanalöffnung und eine verringerte Schließdauer zurückzuführen. Die Dauer der Kanalöffnung und der Leitwert wurden nicht erhöht.

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>	09.06.2020	G
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. 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 1-5 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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) ^a (Vorgangsnummer 2012-08-15-D-034 bzw. 2019-09-01-D-431).	23.07.2012
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) ^a (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-133 bzw. 2019-09-01-D-431).	28.07.2014
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) ^b (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200 bzw. 2019-09-01-D-431).	16.11.2015
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 bzw. 2019-09-01-D-431).	16.11.2015
Kalydeco-Tabletten werden ferner 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-417 bzw. 2019-09-01-D-477 und 2019-09-01-D-476).	10.10.2018
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) ^b (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-481 bzw. 2019-09-01-D-431).	30.11.2018
Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 bis < 12 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) (Vorgangsnummer 2019-12-15-D-500).	09.12.2019
Kalydeco-Tabletten: Wortlaut der Fachinformation befindet sich im laufenden Zulassungsprozess.	laufend
a: Die Indikationen für die damaligen Anwendungsgebiete mit den Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034, 2014-09-01-D-133, 2015-12-15-D-200 und 2019-09-01-D-431 wurden inzwischen 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)“	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>b: Die Indikationen für die damaligen Anwendungsgebiete mit den Vorgangsnummern 2015-12-15-D-200, 2019-09-01-D-481, 2019-09-01-D-431 und 2019-12-15-D-500 wurden inzwischen zusammengefasst und wie folgt formuliert: „Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
G	Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet fand kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA in ähnlichen Fallkonstellationen im Anwendungsgebiet der CF in Beratungsgesprächen festgelegte sowie für zahlreiche Nutzenbewertungen herangezogene zVT Best Supportive Care (BSC) auch für das vorliegende Anwendungsgebiet gilt. Vertex folgt der vom G-BA bestimmten zVT für das Anwendungsgebiet *Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt* (Vorgangsnummer 2019-B-073); d. h. der älteren Patientenpopulation mit der identischen Mutation.

In Deutschland sind zur ursächlichen Behandlung der CF sogenannte CFTR-Modulatoren zugelassen. Hierbei handelt es sich um die drei Wirkstoffe Ivacaftor, Lumacaftor und Tezacaftor. Die Festkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi[®]) und Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi[®]) (in Kombination mit Kalydeco[®]) sind nicht für die gleichen Mutationsklassen und Altersstufen wie Ivacaftor (Kalydeco[®]) zugelassen. Sie qualifizieren sich daher nicht als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Anders als die kausal wirkenden Medikamente Kalydeco[®], Orkambi[®] und Symkevi[®] dienen alle anderen in der Behandlung der CF eingesetzten Medikamente lediglich der Linderung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomatik der CF und ihrer Komplikationen, ohne das biochemische Defizit der verringerten Menge und/oder Funktion der CFTR-Proteinkanäle zu adressieren. Eine spezifische Zulassung für die CF liegt für wenige der eingesetzten Medikamente vor. Zusammenfassend werden diese symptomatischen Ansätze auch als BSC bezeichnet.

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)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet (*Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt*) erfolgt basierend auf der randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie VX11-770-110, in der Ivacaftor bei CF-Patienten mit einer R117H-Mutation im Vergleich zu BSC untersucht wurde. Die Studie umfasst eine Behandlungsdauer von 24 Wochen. Betrachtet wird die relevante Teilpopulation im Alter < 18 Jahren, bestehend aus 10 Patienten im Ivacaftor-Arm und 9 Patienten im Placebo-Arm.

Ergänzend werden außerdem die Ergebnisse der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 sowie der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 herangezogen. Alle drei Studien (VX11-770-110, VX12-770-112 und VX15-770-122) bildeten für das Zulassungsverfahren bei der europäischen Zulassungsbehörde im vorliegenden Anwendungsgebiet die Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.

In der Rollover-Studie VX12-770-112 wurden Patienten, die zuvor an der Studie VX11-770-110 teilgenommen hatten, über eine Dauer von bis zu 104 Wochen mit Ivacaftor behandelt¹. Die relevante Teilpopulation im Alter < 18 Jahren umfasst 15 Patienten. Bei der Studie VX15-770-122 handelt es sich um eine registerbasierte, nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die auf Daten aus dem Versorgungsalltag von CF-Patienten mit einer R117H-Mutation aus dem US-amerikanischen Cystic Fibrosis Foundation-Patientenregister beruht. Die Daten umfassen einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten vor und 36 Monaten nach Ivacaftor-Therapiebeginn. Die Studie umfasst mehrere Alterskohorten, von denen nur die beiden relevanten entsprechend der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtet werden (Alter < 18 Jahre). Die relevanten Teilpopulationen umfassen insgesamt 172 Patienten.

¹ Außerdem wurden auch Patienten in Studie VX12-770-112 eingeschlossen, die zuvor an zwei anderen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Ivacaftor teilgenommen hatten, in denen jedoch Populationen mit anderen Mutationen untersucht wurden. Diese Patienten sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht relevant und werden daher bei der Darstellung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insbesondere die Ergebnisse der Beobachtungsstudie VX15-770-122², die im Vergleich zum Erstzulassungsantrag von Ivacaftor für Patienten mit einer R117H-Mutation zusätzlich vorgelegt werden konnten, waren im Zulassungsprozess für das vorliegende Anwendungsgebiet ausschlaggebend³. Außerdem wurde nun auch im Rahmen der pädiatrischen Zulassung der Biomarker Schweißchlorid von der EMA für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen – das war im Rahmen der initialen Zulassung noch nicht der Fall; bei den Erwachsenen hatte man ebenfalls eine signifikante Verringerung des Schweißchlorids gesehen. Die EMA sieht nun in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor auch für die Altersgruppe der (Klein-)Kinder. Rapide und nachhaltige Verminderungen der Chloridkonzentration im Schweiß konnten mit Ivacaftor über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit vorgenommen. Die entsprechenden Ergebnisse aus den drei relevanten Studien für (Klein-)Kinder mit CF mit einer R117H-Mutation sind nachfolgend in Tabelle 1-7 dargestellt.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet, d. h. für Säuglinge, Kinder und Jugendliche, werden neben den dargestellten Studienergebnissen für diese Teilpopulation (< 18 Jahren) auch die Ergebnisse der Teilpopulation der erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahren) aus der Zulassungsstudie VX11-770-110 einbezogen, da eine Übertragbarkeit der Ergebnisse möglich ist. Diese Daten waren bereits Grundlage der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet D (*Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt*), das vom G-BA jüngst mit einem Zusatznutzen bewertet wurde (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200 bzw. 2019-09-01-D-480). Die Ergebnisse der Studie VX11-770-110 für die Teilpopulation der Erwachsenen sind umfassend im zugehörigen Modul 4 D dargestellt. Bei den (Klein-)Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden im Vergleich zu den Erwachsenen im Anwendungsgebiet D insgesamt ähnliche Ergebnisse beobachtet.

² Datenstand der zweiten Interimanalyse (31. Dezember 2018)

³ Die Erstzulassung von Ivacaftor im Anwendungsgebiet der CF bei Vorliegen einer R117H-Mutation im CFTR-Gen erfolgte 2015 für erwachsene Patienten ab 18 Jahren (vgl. Tabelle 1-5).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse im Anwendungsgebiet der Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Endpunkt	Studie VX11-770-110 (24 Wochen) IVA vs. PLA ^a , relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre) ^b	Studie VX12-770-112 (104 Wochen) IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre) ^c	Studie VX15-770-122 (36 Monate) IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre) ^d
Mortalität			
Anzahl Todesfälle	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	Anteil 0 %	Anteil (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre) 1,5 % 0 %
Morbidität			
Veränderung des FEV _{1%} (absolute Veränderung ^e)	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -1,04 [-2,03; -0,04], 0,0416 <i>Responderanalyse^f</i> RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 33,3 %)	MW ± SD Woche 24: 7,54 ± 12,41 Woche 48: 5,55 ± 9,26 Woche 104: 8,24 ± 23,84 <i>Responderanalyse^f</i> Anteil 33,3 %	Zeitabschnitte MW ± SD nach Therapiebeginn (6 bis < 18 Jahre) > 0 bis 12 Monate: 1,13 ± 7,22 > 12 bis 24 Monate: 0,48 ± 9,06 > 24 bis 36 Monate: 1,01 ± 9,10 (Es liegt keine Responderanalyse vor.)
Veränderung des BMI z-Scores	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,34 [-1,27; 0,60], 0,4589	MW ± SD Woche 24: 7,54 ± 12,41 Woche 48: 5,55 ± 9,26 Woche 104: 8,24 ± 23,84	Zeitabschnitte MW ± SD nach Therapiebeginn (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre) > 0 bis 12 Monate: 0,11 ± 0,46 -0,02 ± 0,41 > 12 bis 24 Monate: 0,07 ± 0,56 -0,03 ± 0,47 > 24 bis 36 Monate: 0,05 ± 0,68 0,00 ± 0,57

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie VX11-770-110 (24 Wochen) IVA vs. PLA ^a , relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre) ^b	Studie VX12-770-112 (104 Wochen) IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre) ^c	Studie VX15-770-122 (36 Monate) IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre) ^d																
Veränderung des Körpergewicht z-Scores	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,11 [-0,82; 1,03], 0,8126	(Es liegen keine Zusatzanalysen vor.)	<table border="0"> <tr> <td>Zeitabschnitte nach Therapiebeginn</td> <td>MW ± SD (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)</td> </tr> <tr> <td>> 0 bis 12 Monate:</td> <td>0,07 ± 0,30 0,02 ± 0,26</td> </tr> <tr> <td>> 12 bis 24 Monate:</td> <td>0,11 ± 0,45 0,04 ± 0,37</td> </tr> <tr> <td>> 24 bis 36 Monate:</td> <td>0,10 ± 0,57 0,06 ± 0,51</td> </tr> </table>	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn	MW ± SD (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)	> 0 bis 12 Monate:	0,07 ± 0,30 0,02 ± 0,26	> 12 bis 24 Monate:	0,11 ± 0,45 0,04 ± 0,37	> 24 bis 36 Monate:	0,10 ± 0,57 0,06 ± 0,51								
Zeitabschnitte nach Therapiebeginn	MW ± SD (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)																		
> 0 bis 12 Monate:	0,07 ± 0,30 0,02 ± 0,26																		
> 12 bis 24 Monate:	0,11 ± 0,45 0,04 ± 0,37																		
> 24 bis 36 Monate:	0,10 ± 0,57 0,06 ± 0,51																		
Veränderung des Körpergröße z-Scores	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,95 [-0,03; 1,93], 0,0574	(Es liegen keine Zusatzanalysen vor.)	<table border="0"> <tr> <td>Zeitabschnitte nach Therapiebeginn</td> <td>MW ± SD (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)</td> </tr> <tr> <td>> 0 bis 12 Monate:</td> <td>-0,01 ± 0,33 0,03 ± 0,15</td> </tr> <tr> <td>> 12 bis 24 Monate:</td> <td>0,07 ± 0,39 0,05 ± 0,26</td> </tr> <tr> <td>> 24 bis 36 Monate:</td> <td>0,04 ± 0,50 0,06 ± 0,36</td> </tr> </table>	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn	MW ± SD (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)	> 0 bis 12 Monate:	-0,01 ± 0,33 0,03 ± 0,15	> 12 bis 24 Monate:	0,07 ± 0,39 0,05 ± 0,26	> 24 bis 36 Monate:	0,04 ± 0,50 0,06 ± 0,36								
Zeitabschnitte nach Therapiebeginn	MW ± SD (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)																		
> 0 bis 12 Monate:	-0,01 ± 0,33 0,03 ± 0,15																		
> 12 bis 24 Monate:	0,07 ± 0,39 0,05 ± 0,26																		
> 24 bis 36 Monate:	0,04 ± 0,50 0,06 ± 0,36																		
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen	<p><i>Jegliche pulmonale Exazerbationen</i></p> <p>RR [95 %-KI], p-Wert</p> <p>Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)</p> <p><i>Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen</i></p> <p>RR [95 %-KI], p-Wert</p> <p>Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)</p>	<p><i>Jegliche pulmonale Exazerbationen</i></p> <p>Anteil</p> <p>6,7 %</p> <p><i>Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen</i></p> <p>Anteil</p> <p>6,7 %</p>	<p><i>Jegliche pulmonale Exazerbationen</i></p> <table border="0"> <tr> <td>Zeitabschnitte vor Therapiebeginn</td> <td>Anteil (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)</td> </tr> <tr> <td>36 bis > 24 Monate:</td> <td>11,5 % 10,9 %</td> </tr> <tr> <td>24 bis > 12 Monate:</td> <td>6,5 % 9,5 %</td> </tr> <tr> <td>12 bis > 0 Monate:</td> <td>10,8 % 10,1 %</td> </tr> </table> <table border="0"> <tr> <td>Zeitabschnitte nach Therapiebeginn</td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 0 bis 12 Monate:</td> <td>4,6 % 7,5 %</td> </tr> <tr> <td>> 12 bis 24 Monate:</td> <td>8,6 % 6,9 %</td> </tr> <tr> <td>> 24 bis 36 Monate:</td> <td>9,8 % 7,3 %</td> </tr> </table>	Zeitabschnitte vor Therapiebeginn	Anteil (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)	36 bis > 24 Monate:	11,5 % 10,9 %	24 bis > 12 Monate:	6,5 % 9,5 %	12 bis > 0 Monate:	10,8 % 10,1 %	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn		> 0 bis 12 Monate:	4,6 % 7,5 %	> 12 bis 24 Monate:	8,6 % 6,9 %	> 24 bis 36 Monate:	9,8 % 7,3 %
Zeitabschnitte vor Therapiebeginn	Anteil (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)																		
36 bis > 24 Monate:	11,5 % 10,9 %																		
24 bis > 12 Monate:	6,5 % 9,5 %																		
12 bis > 0 Monate:	10,8 % 10,1 %																		
Zeitabschnitte nach Therapiebeginn																			
> 0 bis 12 Monate:	4,6 % 7,5 %																		
> 12 bis 24 Monate:	8,6 % 6,9 %																		
> 24 bis 36 Monate:	9,8 % 7,3 %																		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie VX11-770-110 (24 Wochen) IVA vs. PLA^a, relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)^b	Studie VX12-770-112 (104 Wochen) IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)^c	Studie VX15-770-122 (36 Monate) IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)^d																				
	<p><i>Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen</i></p> <p>RR [95 %-KI], p-Wert</p> <p>Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)</p>	<p><i>Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen</i></p> <p>Anteil</p> <p>6,7 %</p>	<p><i>Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen</i></p> <table border="1" data-bbox="1355 443 1995 612"> <thead> <tr> <th>Zeitabschnitte vor Therapiebeginn</th> <th>Anteil (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>36 bis > 24 Monate:</td> <td>11,5 % 10,9 %</td> </tr> <tr> <td>24 bis > 12 Monate:</td> <td>6,5 % 9,5 %</td> </tr> <tr> <td>12 bis > 0 Monate:</td> <td>10,8 % 10,1 %</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1355 651 1995 820"> <thead> <tr> <th>Zeitabschnitte nach Therapiebeginn</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 0 bis 12 Monate:</td> <td>4,6 % 7,5 %</td> </tr> <tr> <td>> 12 bis 24 Monate:</td> <td>8,6 % 6,9 %</td> </tr> <tr> <td>> 24 bis 36 Monate:</td> <td>9,8 % 7,3 %</td> </tr> </tbody> </table>	Zeitabschnitte vor Therapiebeginn	Anteil (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)	36 bis > 24 Monate:	11,5 % 10,9 %	24 bis > 12 Monate:	6,5 % 9,5 %	12 bis > 0 Monate:	10,8 % 10,1 %	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn		> 0 bis 12 Monate:	4,6 % 7,5 %	> 12 bis 24 Monate:	8,6 % 6,9 %	> 24 bis 36 Monate:	9,8 % 7,3 %				
Zeitabschnitte vor Therapiebeginn	Anteil (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)																						
36 bis > 24 Monate:	11,5 % 10,9 %																						
24 bis > 12 Monate:	6,5 % 9,5 %																						
12 bis > 0 Monate:	10,8 % 10,1 %																						
Zeitabschnitte nach Therapiebeginn																							
> 0 bis 12 Monate:	4,6 % 7,5 %																						
> 12 bis 24 Monate:	8,6 % 6,9 %																						
> 24 bis 36 Monate:	9,8 % 7,3 %																						
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen	(Es sind keine pulmonalen Exazerbationen aufgetreten.)	<p><i>Jegliche pulmonale Exazerbationen</i></p> <table border="1" data-bbox="974 922 1328 995"> <thead> <tr> <th>Gesamtzahl (Ereignisrate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 (0,16 pro Patientenjahr)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen</i></p> <table border="1" data-bbox="974 1136 1328 1209"> <thead> <tr> <th>Gesamtzahl (Ereignisrate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 (0,08 pro Patientenjahr)</td> </tr> </tbody> </table>	Gesamtzahl (Ereignisrate)	4 (0,16 pro Patientenjahr)	Gesamtzahl (Ereignisrate)	2 (0,08 pro Patientenjahr)	<p><i>Jegliche pulmonale Exazerbationen</i></p> <table border="1" data-bbox="1355 890 1995 1059"> <thead> <tr> <th>Zeitabschnitte vor Therapiebeginn</th> <th>Gesamtzahl (MW pro Patient) (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>36 bis > 24 Monate:</td> <td>8 (0,15) 13 (0,14)</td> </tr> <tr> <td>24 bis > 12 Monate:</td> <td>5 (0,08) 10 (0,11)</td> </tr> <tr> <td>12 bis > 0 Monate:</td> <td>10 (0,15) 13 (0,13)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1355 1104 1995 1273"> <thead> <tr> <th>Zeitabschnitte nach Therapiebeginn</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 0 bis 12 Monate:</td> <td>5 (0,08) 8 (0,07)</td> </tr> <tr> <td>> 12 bis 24 Monate:</td> <td>7 (0,12) 6 (0,07)</td> </tr> <tr> <td>> 24 bis 36 Monate:</td> <td>7 (0,14) 6 (0,07)</td> </tr> </tbody> </table>	Zeitabschnitte vor Therapiebeginn	Gesamtzahl (MW pro Patient) (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)	36 bis > 24 Monate:	8 (0,15) 13 (0,14)	24 bis > 12 Monate:	5 (0,08) 10 (0,11)	12 bis > 0 Monate:	10 (0,15) 13 (0,13)	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn		> 0 bis 12 Monate:	5 (0,08) 8 (0,07)	> 12 bis 24 Monate:	7 (0,12) 6 (0,07)	> 24 bis 36 Monate:	7 (0,14) 6 (0,07)
Gesamtzahl (Ereignisrate)																							
4 (0,16 pro Patientenjahr)																							
Gesamtzahl (Ereignisrate)																							
2 (0,08 pro Patientenjahr)																							
Zeitabschnitte vor Therapiebeginn	Gesamtzahl (MW pro Patient) (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre)																						
36 bis > 24 Monate:	8 (0,15) 13 (0,14)																						
24 bis > 12 Monate:	5 (0,08) 10 (0,11)																						
12 bis > 0 Monate:	10 (0,15) 13 (0,13)																						
Zeitabschnitte nach Therapiebeginn																							
> 0 bis 12 Monate:	5 (0,08) 8 (0,07)																						
> 12 bis 24 Monate:	7 (0,12) 6 (0,07)																						
> 24 bis 36 Monate:	7 (0,14) 6 (0,07)																						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie VX11-770-110 (24 Wochen)	Studie VX12-770-112 (104 Wochen)	Studie VX15-770-122 (36 Monate)
	IVA vs. PLA ^a , relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre) ^b	IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre) ^c	IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre) ^d
		<i>Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen</i> Gesamtzahl (Ereignisrate) 2 (0,08 pro Patientenjahr)	<i>Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen</i> Zeitabschnitte Gesamtzahl (MW pro Patient) vor Therapiebeginn (2 bis < 6 Jahre 6 bis < 18 Jahre) 36 bis > 24 Monate: 8 (0,15) 12 (0,13) 24 bis > 12 Monate: 5 (0,08) 10 (0,11) 12 bis > 0 Monate: 10 (0,15) 12 (0,12) Zeitabschnitte nach Therapiebeginn > 0 bis 12 Monate: 5 (0,08) 8 (0,07) > 12 bis 24 Monate: 7 (0,12) 6 (0,07) > 24 bis 36 Monate: 7 (0,14) 6 (0,07)
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	(Es sind keine pulmonalen Exazerbationen aufgetreten)	Median (Kaplan-Meier) Nicht erreicht	(Endpunkt nicht erhoben)
Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen	(Endpunkt nicht erhoben)	(Endpunkt nicht erhoben)	Die Häufigkeit der Komplikationen in der Beobachtungsphase entspricht der Erkrankung (siehe Details im Ergebnisteil von Modul 4 G)
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -2,99 [-4,41; -1,56], 0,0004	MW ± SD Woche 24: -20,50 ± 15,13 Woche 48: -18,63 ± 18,38 Woche 104: -27,75 ± 16,87	(Endpunkt nicht erhoben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie VX11-770-110 (24 Wochen) IVA vs. PLA^a, relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)^b	Studie VX12-770-112 (104 Wochen) IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)^c	Studie VX15-770-122 (36 Monate) IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)^d
Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,51 [-1,51; 0,49], 0,2942 <i>Responderanalyse^g</i> RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	MW ± SD Woche 24: 7,54 ± 12,41 Woche 48: 5,55 ± 9,26 Woche 104: 8,24 ± 23,84 <i>Responderanalyse^g</i> Anteil 46,7 %	(Endpunkt nicht erhoben)
Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,07 [-0,94; 1,09], 0,8784	MW ± SD Woche 24: -4,76 ± 28,81 Woche 48: -2,78 ± 22,29 Woche 104: 25,00 ± 50,00	(Endpunkt nicht erhoben)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Details im Ergebnisteil von Modul 4 G)	Keine eindeutigen Verbesserungen oder Verschlechterungen während der Behandlungsphase (siehe Details im Ergebnisteil von Modul 4 G)	(Endpunkt nicht erhoben)
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE	RR [95 %-KI], p-Wert 0,80 [0,59; 1,09], 0,1582 (Anteil: 80,0 % vs. 100,0 %)	Anteil 100,0 %	(Endpunkt nicht erhoben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie VX11-770-110 (24 Wochen) IVA vs. PLA^a, relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)^b	Studie VX12-770-112 (104 Wochen) IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)^c	Studie VX15-770-122 (36 Monate) IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)^d
Anzahl der Patienten mit SUE	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 10,0 % vs. 0 %)	Anteil 6,7 %	
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 11,1 %)	Anteil 20 %	
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad	<p><i>Grad 1</i> RR [95 %-KI], p-Wert 0,45 [0,16; 1,29], 0,1374 (Anteil: 30,0 % vs. 66,7 %)</p> <p><i>Grad 2</i> RR [95 %-KI], p-Wert 2,25 [0,57; 8,86], 0,2461 (Anteil: 50,0 % vs. 22,2 %)</p> <p><i>Grad 3</i> RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 11,1 %)</p> <p><i>Grad 4</i> RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)</p>	<p><i>Grad 1</i> Anteil 53,3 %</p> <p><i>Grad 2</i> Anteil 26,7 %</p> <p><i>Grad 3</i> Anteil 20,0 %</p> <p><i>Grad 4</i> Anteil 0 %</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie VX11-770-110 (24 Wochen)	Studie VX12-770-112 (104 Wochen)	Studie VX15-770-122 (36 Monate)
	IVA vs. PLA^a, relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)^b	IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)^c	IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)^d
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	Anteil 6,7 %	
Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert 0,18 [0,03; 1,26], 0,0846 (Anteil: 10,0 % vs. 55,6 %)	Anteil 40,0 %	
Detailldarstellung nach SOC und PT	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Details im Ergebnisteil von Modul 4 G)	(Es liegen keine Zusatzanalysen vor.)	
<p>a: In beiden Armen der Studie VX11-770-110 erhielten die Patienten zusätzlich zu Ivacaftor bzw. Placebo unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC.</p> <p>b: Studie VX11-770-110, relevante Teilpopulation: N = 10 (IVA) bzw. N = 9 (PLA); bei den Auswertungen liegt teilweise eine geringere Fallzahl zugrunde.</p> <p>c: Studie VX12-770-112, relevante Teilpopulation: N = 15; bei den Auswertungen liegt teilweise eine geringere Fallzahl zugrunde.</p> <p>d: Laufende Studie VX15-770-122, relevante Teilpopulationen: N = 65 (Alter 2 bis < 6 Jahre) bzw. N = 107 (Alter 6 bis < 18 Jahre); bei den Auswertungen liegt teilweise eine geringere Fallzahl zugrunde. Datenstand der zweiten Interimanalyse (31. Dezember 2018).</p> <p>e: Zusätzlich ist die relative Veränderung des FEV_{1%} in Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 im Modul 4 G dargestellt. Die Ergebnisse sind konsistent mit der absoluten Veränderung.</p> <p>f: Durchschnittliche Verbesserung um 5 Prozentpunkte über 24 Wochen (Studie VX11-770-110) bzw. über 48 Wochen (Studie VX12-770-112).</p> <p>g: Durchschnittliche Verbesserung um 4 Punkte über 24 Wochen (Studie VX11-770-110) bzw. über 48 Wochen (Studie VX12-770-112).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110; Zusatzanalysen Studie VX12-770-112; zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
G	Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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)

Zusätzlich zu den vorliegenden Ergebnissen im Anwendungsgebiet werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse älterer Patienten übertragen und im Sinne eines Evidenztransfers genutzt. 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 können im Rahmen eines Evidenztransfers Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert.

Der Evidenztransfer im vorliegenden Dossier beinhaltet die Übertragung der Evidenz aus Anwendungsgebiet D (Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt) auf die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet G (Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Diese drei Kriterien sind für die Populationen in den Anwendungsgebieten G (jüngere Patienten) und D (ältere Patienten) erfüllt, weil der Wirkmechanismus von Ivacaftor bei (Klein-)Kindern und Erwachsenen identisch ist (Kriterium 1), das Erscheinungsbild der CF zwischen (Klein-)Kindern und Erwachsenen vergleichbar ist (Kriterium 2) und in den Studien für (Klein-)Kinder und Erwachsene hinreichend ähnliche Ergebnisse festgestellt wurden (Kriterium 3) (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.2). Die Ergebnisse der Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren weisen in Bezug auf die maßgeblichen Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern konsistente Effekte auf. Somit kann die Evidenz der älteren Population auf die Population im vorliegenden Dossier übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren zu Indikationserweiterungen von Ivacaftor und einem anderen CFTR-Modulator auf eine jüngere Patientenpopulation hatte der G-BA vor Kurzem anerkannt, dass in unterschiedlichen Altersgruppen eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung sowie eine vergleichbare Pathophysiologie bestehen. Darüber hinaus stellte der G-BA auf Basis der Studiendaten für die verschiedenen Altersstufen fest, dass ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des CFTR-Modulators vorliegen. In Anbetracht der Tatsache, dass auch die festgelegte zVT für die verschiedenen Altersstufen identisch war (BSC), sah der G-BA die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als erfüllt an und bestätigte auf dieser Basis das Vorliegen eines Zusatznutzens (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-481). Da im vorliegenden Nutzendossier die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, wählt der Hersteller auch hier diesen Ansatz und leitet ihn entsprechend her.

Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung sieht der G-BA speziell eine Verlangsamung der Krankheitsprogression als bedeutendes Therapieziel an. Auch empfehlen klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren einen frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um irreversible Schäden der chronischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-478, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-480, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500). Dies deckt sich auch mit der Zielstellung des 2016 vom G-BA eingeführten Neugeborenen-Screenings zur Diagnose und Therapie der CF. Für die Therapie mit Ivacaftor (bzw. anderen CFTR-Modulatoren) konnte bereits über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg eine Verhinderung von Wachstums- und Gedeihstörungen sowie eine nachhaltige Verminderung der Chloridkonzentration im Schweiß gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei einem frühen Behandlungsbeginn und einer kontinuierlichen Weiterbehandlung der Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer können die dauerhaften Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamt oder gar verhindert werden. Folglich kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor bei den (Klein-)Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens so groß sein wird wie bei Erwachsenen mit CF. Die Daten der vorgelegten Beobachtungsstudie VX15-770-122, die über jeweils 3 Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden, zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen einem früheren Start der Therapie und dem krankheitsmodifizierenden Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion und die Stabilisierung eines adäquaten Ernährungszustands sowie hinsichtlich der Reduktion von pulmonalen Exazerbationen.

Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, deckt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF und ermöglicht es, frühzeitig 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 unter Berücksichtigung der Evidenz der älteren Population ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** festzustellen. Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen Manifestationen von CF bei und führt so zu einem verbesserten Gesundheitszustand und einer erhöhten Lebenserwartung.

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)

CF ist eine seltene, autosomal-rezessive, progressive und lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind. Ursache der Erkrankung ist eine Mutation im CFTR-Gen, die zu einer Fehlfunktion der CFTR-Proteinkanäle in Epithelzellen führt. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten aktuell mit 6.340 angegeben, deren Allele zu etwa 0,5 % ein R117H-Allel aufweisen. CF-Registerdaten ergaben eine mediane Überlebenszeit von 50 Jahren für Patienten mit Mutationen wie der R117H-Mutation. Diese Mutation zeigt sowohl Elemente einer Gating- als auch einer Klasse IV-Mutation, weil sowohl die Offenwahrscheinlichkeit als auch die Leitfähigkeit der einzelnen Chloridionkanäle vermindert ist. Bei Patienten mit einer R117H-Mutation ist die Aktivität des CFTR nicht vollständig aufgehoben, da eine CFTR-Gesamtaktivität von ca. 20-25 % des Normwertes zu verzeichnen ist. Es kommt daher zu einer chronisch progredienten, multisystemischen Erkrankung, die jedoch im Gegensatz zu anderen Gating-Mutationen bzw. Klasse II-Mutationen langsamer progredient erscheint. Allerdings lassen sich auch bei Patienten mit R117H-Mutation bei Diagnose im Kindesalter bereits CF-typische Symptome, wie erhöhte Chloridwerte im Schweiß, eine verringerte Lungenfunktion, ein schlechterer Ernährungsstatus, eine Pankreasinsuffizienz und die Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* feststellen. Den Patienten droht mit zunehmendem Alter eine dramatische Einschränkung der Lungenfunktion inklusive pulmonaler Exazerbationen (schwere Einschränkungen des Gesundheitszustands), Infertilität sowie eine erhebliche Krankheitslast.

Gemäß der Zulassungserweiterung ist Ivacaftor angezeigt zur Behandlung von Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

R117H-Mutation zeigen im Vergleich zu Patienten mit anderen Mutationen zwar eine verlangsamte Krankheitsprogression, dennoch verstärken sich die CF-typischen Symptome mit zunehmender Progression (mit zunehmendem Alter) und beeinflussen Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark. So ist beispielsweise eine mit zunehmendem Alter sich beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion bis hin zu dramatischen Einschränkungen der Lungenfunktion zu verzeichnen.

Angesichts der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten und der hohen körperlichen und psychischen Belastung zusammen mit der kurzen Lebenserwartung besteht daher bereits bei Säuglingen ab 6 Monaten bzw. Kindern und Jugendlichen mit CF, die eine R117H-Mutation tragen, ein hoher Bedarf an

- zielgerichteten, kausalen Therapieoptionen,
- Therapien, die frühzeitig die Progression der Erkrankung verlangsamen und eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen und
- Therapien, die das Überleben verlängern können.

Durch die vorliegende Indikationserweiterung wird nun erstmals ein weitaus früherer Behandlungsbeginn für Patienten mit CF mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen ermöglicht. Dadurch kommen weitere positive Behandlungseffekte von Ivacaftor für (Klein-)Kinder ab 6 Monaten hinzu, vor allem in Hinblick auf die frühzeitige Verbesserung der Ernährungssituation, wodurch Gedeihstörungen verhindert werden. Das Verhindern von Wachstums- und Gedeihstörungen wirkt sich wiederum zusätzlich positiv auf die Lungenfunktion und auf die Gesamtentwicklung aus, wodurch Verbesserungen der Lebensqualität und eine Verlängerung der Lebenserwartung möglich sind. Dadurch kann Ivacaftor die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten positiv, nachhaltig beeinflussen und das bedeutende Therapieziel, die Erkrankungsprogression zu verlangsamen, angestrebt werden. Somit adressiert Ivacaftor den therapeutischen Bedarf, CF-Patienten möglichst frühzeitig optimal therapieren zu können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
G	Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	20
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
G	Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	nicht quantifizierbar	20
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
G	Patienten mit CF ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	201.955,67
G	Patienten mit CF ab 6 Jahren bis < 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	201.955,67

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
G	Patienten mit CF ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC	Patienten mit CF ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	patientenindividuell unterschiedlich
G	Patienten mit CF ab 6 Jahren bis < 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC	Patienten mit CF ab 6 Jahren bis < 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	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 von Kalydeco[®]-Granulat und -Tabletten zu berücksichtigen:

1.8.1 Kalydeco[®]-Granulat

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

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 (siehe Abschnitt 4.1). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosierung

Säuglinge ab 6 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 1-13 zu behandeln.

Tabelle 1-13: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Monaten

Körpergewicht	Einzel dosis	Tagesgesamtdosis
≥ 5 kg bis < 7 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
≥ 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 Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis auf einen Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) zweimal wöchentlich zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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 ≤ 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird eine reduzierte Dosis von einem Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco 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. 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 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerechten 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 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.

1.8.2 Kalydeco®-Tabletten***Anwendungsgebiete***

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Kalydeco-Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette Kalydeco 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren***Kalydeco-Monotherapie***

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren 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 ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-14). 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 1-14).

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kalydeco-Monotherapie bei Kindern unter 6 Monaten 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.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

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.