

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	48
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
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).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet A	14
Tabelle 1-8: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet B	19
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	50
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	51
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	52
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	52
Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren	55
Tabelle 1-15: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	56

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) 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:	Fitzwilliam House 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:	Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor)
Handelsname:	Symkevi®
ATC-Code:	R07AX31

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

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

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

- *CFTR-Korrektoren* (Lumacaftor, Tezacaftor) erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran, indem sie die zelluläre Faltung und Prozessierung fehlerhafter CFTR-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Proteine korrigieren und deren Stabilität und den Transport zur Zelloberfläche verbessern.

- *CFTR-Potentiatoren* (Ivacaftor) verbessern die Funktion der CFTR-Proteine in der Zellmembran. Ivacaftor erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal im geöffneten Zustand vorliegt und verbessert dadurch den Transport von Chloridionen.

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

Für Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers), ist mit Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) nach Lumacaftor/Ivacaftor eine weitere kausale Therapie verfügbar. Das Wirkprinzip von Tezacaftor/Ivacaftor entspricht dem Konzept dem von Lumacaftor/Ivacaftor: der Kombination eines CFTR-Korrektors (Tezacaftor bzw. Lumacaftor) mit einem CFTR-Potentiator (Ivacaftor). Im Vergleich zu Lumacaftor hat Tezacaftor vorteilhafte Pharmakokinetik-Parameter (PK-Parameter) nachgewiesen, die auf eine verbesserte Verfügbarkeit in der Lunge hinweisen. Darüber hinaus führt Tezacaftor, im Gegensatz zu Lumacaftor, nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen. Zudem ist das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil verbessert, wie in den Zulassungsstudien bzw. der Phase 3b Studie VX16-661-114, welche Grundlage für die Erteilung der *orphan drug designation* war, gezeigt.

Für Patienten mit einer F508del/RF-Mutation (Anwendungsgebiet B des Nutzendossiers) steht mit Tezacaftor/Ivacaftor erstmals eine kausale für diese Patientenpopulation zugelassene Therapie zur Verfügung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 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
Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation sind (hF508del).	31.10.2018	A
Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die <i>F508del</i> -Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: <i>P67L</i> , <i>R117C</i> , <i>L206W</i> , <i>R352Q</i> , <i>A455E</i> , <i>D579G</i> , <i>711+3A→G</i> , <i>S945L</i> , <i>S977F</i> , <i>R1070W</i> , <i>D1152H</i> , <i>2789+5G→A</i> , <i>3272-26A→G</i> und <i>3849+10kbC→T</i> (F508del/RF).	31.10.2018	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

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

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
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.

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 25. März 2020 stattgefunden (Vorgangsnummer 2020-B-009). Darin wurde u.a. das Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) erörtert. Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet A folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: Für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor. Bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC) erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren

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

Die Zulassung von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) erfolgte für beide Präparate als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*). Die Wirkstoffkombination hat für die Kalendermonate Dezember 2018 bis November 2019 den Schwellenwert von 50 Mio. € Umsatz auf Basis des Apothekenverkaufspreises einschließlich Umsatzsteuer überschritten, weshalb hierfür die Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden entfallen. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den G-BA vom 4. März 2020 unterliegt Tezacaftor/Ivacaftor somit den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V.

Für die Darstellung des Zusatznutzens für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) in Modul 4 A und 4 B wird der Festlegung der zVT durch den G-BA gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet A

	Effektschätzer des indirekten Vergleichs Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität: Todesfälle im Beobachtungszeitraum	in den eingeschlossenen Studien traten keine Todesfälle auf	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24 [%]	adj. mittl. Änd.: 2,250 [0,619; 3,880]	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24 [%]	adj. mittl. Änd.: 3,560 [0,731; 6,389]	Diese Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24		
Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 1,66 [1,15; 2,41]	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 1,43 [0,88; 2,33]	Zusatznutzen nicht belegt
Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 2,66 [0,99; 7,12]	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) zu Woche 24 [kg/m ²]	-0,205 [-0,397; -0,012]	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Gesamtpopulation	RR: 1,07 [0,76; 1,50]
Jedwede PE:	< 18 Jahre	RR: 2,39 [1,08; 5,27]
	≥ 18 Jahre	RR: 0,88 [0,61; 1,29]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer des indirekten Vergleichs Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:	RR: 1,29 [0,79;2,12]	Zusatznutzen nicht belegt
PE mit notwendiger Hospitalisierung:	RR: 1,90 [1,003;3,60]	Hinweis auf geringeren Nutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Gesamtpopulation HR: 1,057 [0,702;1,590] < 18 Jahre HR: 2,599 [1,034;6,531] ≥ 18 Jahre HR: 0,851 [0,535;1,353]	Hinweis auf geringeren Nutzen Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR: 1,349 [0,782;2,328]	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR: 2,057 [1,044;4,054]	Hinweis auf geringeren Nutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen Kontinuierliche Veränderung über 24 Wochen Responderanalysen zu Woche 24 (cut-off Score-Zunahme ≥ 4 Punkte)	Gesamtpopulation adj. mittl. Änd.: 2,960 [0,027;5,893] < 18 Jahre adj. mittl. Änd.: -4,495 [-10,187;1,198] ≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 5,234 [1,820;8,649] RR: 1,34 [1,03;1,76]	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf geringen Zusatznutzen Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R über 24 Wochen	Hedges' g: -0,060 [-0,299;0,180]	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des CFQ-R über 24 Wochen	Hedges' g: 0,076 [-0,152;0,304]	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R über 24 Wochen		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer des indirekten Vergleichs Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Körperliches Wohlbefinden	Gesamtpopulation	Hedges' g: 0,171 [-0,060;0,401]
	< 18 Jahre	Hedges' g: -0,578 [-1,043;-0,113]
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,422 [0,157;0,687]
	Kochsalzlösung =ja	Hedges' g: -0,067 [-0,376;0,243]
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,405 [0,061;0,748]
		Zusatznutzen nicht belegt ^a Zusatznutzen nicht belegt ^a Zusatznutzen nicht belegt ^a Zusatznutzen nicht belegt ^a
Rollenfunktion	Gesamtpopulation	Hedges' g: -0,038 [-0,278;0,202]
	< 18 Jahre	Hedges' g: -0,691 [-1,289;-0,092]
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,072 [-0,192;0,335]
		Zusatznutzen nicht belegt ^a Zusatznutzen nicht belegt ^a
Vitalität	Gesamtpopulation	Hedges' g: 0,048 [-0,192;0,287]
	Bronchodil.=ja	Hedges' g: 0,113 [-0,140;0,366]
	Bronchodil.=nein	Hedges' g: -0,939 [-1,762;-0,116]
		Zusatznutzen nicht belegt ^a Zusatznutzen nicht belegt ^a
Gefühlslage		Hedges' g: -0,111 [-0,341;0,118]
		Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,123 [-0,104;0,350]
		Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		Hedges' g: -0,096 [-0,322;0,131]
		Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		Hedges' g: 0,013 [-0,215;0,241]
		Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,277 [0,048;0,506]
		Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung	Gesamtpopulation	Hedges' g: 0,102 [-0,138;0,341]
	< 18 Jahre	Hedges' g: -0,461 [-1,056;0,133]
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,249 [-0,015;0,513]
		Zusatznutzen nicht belegt ^a Zusatznutzen nicht belegt ^a
Gewichtsprobleme		Hedges' g: -0,060 [-0,299;0,180]
		Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,076 [-0,152;0,304]
		Zusatznutzen nicht belegt
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,018 [-0,740;0,776]
		Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität		Hedges' g: 0,284 [-0,475;1,044]
		Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer des indirekten Vergleichs Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gefühlslage	Hedges' g: 0,026 [-0,730;0,782]	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	Hedges' g: 0,471 [-0,293;1,234]	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	Hedges' g: -0,003 [-0,763;0,757]	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	Hedges' g: -0,926 [-1,693;-0,159]	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Subjektive Gesundheitseinschätzung	Hedges' g: -0,269 [-1,027;0,489]	Zusatznutzen nicht belegt
Respiratorische Symptome	Hedges' g: -0,080 [-0,840;0,681]	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme	kein indirekter Vergleich durchgeführt	-
Gastrointestinale Symptome	Hedges' g: 0,367 [-0,397;1,130]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF)	RR: 0,94 [0,88; 1,00]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF)	RR: 0,60 [0,27; 1,33]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF)	Gesamtpopulation RR: 1,02 [0,44; 2,37] männliche Patienten RR: 0,32 [0,08; 1,36] weiblich Patienten RR: 2,23 [0,71; 7,01]	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 0,35 [0,09;1,40]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 1,10 [0,82;1,49]	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer des indirekten Vergleichs Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Erhöhte Transaminasewerte	RR: 0,59 [0,21; 1,62]	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemwegs-Symptome	RR: 0,54 [0,30; 0,97]	geringer Zusatznutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemwegs-Ereignisse	RR: 0,55 [0,33; 0,91]	geringer Zusatznutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen: Ausschlag	RR: 0,09 [0,02; 0,35]	beträchtlicher Zusatznutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen: Ermüdung	RR: 0,46 [0,21; 0,96]	geringer Zusatznutzen
Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, NA = nicht berechenbar, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa ^a Unter Berücksichtigung der Relevanzschwelle erfolgt keine Interpretation des statistisch signifikanten Ergebnisses hinsichtlich eines Zusatznutzens – Details zur Interpretation siehe Text nach dieser Tabelle		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität bis Woche 8	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [%]	adj. mittl. Änd.: 6,668 [5,491;7,844], p<0,0001 männlich weiblich < 18 Jahre ≥ 18 Jahre FEV ₁ % < 70% FEV ₁ % ≥ 70%	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8		
Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 2,71 [2,01;3,67], p<0,0001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 3,58 [2,38;5,39], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 6,91 [3,01;15,85], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [%]	adj. mittl. Änd.: 11,157 [9,152;13,161], p<0,0001 männlich weiblich < 18 Jahre ≥ 18 Jahre	Diese Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [kg/m ²]	< 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 0,822 [0,268;1,376], p=0,005 ≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 0,088 [-0,087;0,216], p=0,465	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [mmol/l]	adj. mittl. Änd.: -9,287 [-11,824;-6,751], p<0,0001 Klasse V adj. mittl. Änd.: -5,836 [-7,811;-3,860], p<0,0001 Klassen II bis IV adj. mittl. Änd.: -16,812[-21,784;-11,841], p<0,0001	Kein eigenständiger Beleg für einen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (PE) innerhalb von 8 Wochen		
Jedwede PE:		RR: 0,57 [0,29;1,16], p=0,122 Zusatznutzen nicht belegt
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:		RR: 0,43 [0,14;1,37], p=0,154 Zusatznutzen nicht belegt
PE mit notwendiger Hospitalisierung:		RR: 0,60 [0,15;2,49], p=0,485 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,543 [0,256;1,147], p=0,110 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotikabehandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,407 [0,124;1,335], p=0,138 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,577 [0,136;2,441], p=0,455 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R		-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kontinuierliche Veränderung zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 Responderanalysen zu Woche 8 (cut-off Score \geq 4 Punkte Verbesserung)	< 18 Jahre \geq 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 1,778 [-3,381;6,937], p=0,472 adj. mittl. Änd.: 12,305 [9,575;15,034], p<0,0001 RR: 1,87 [1,48;2,35], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 Gewichtsprobleme	FEV ₁ % < 40% FEV ₁ % \geq 40% Klasse V Klassen II bis IV Azithromycin=nein Azithromycin=ja	- Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome	Hedges' g: -0,236 [-0,456;-0,163], p=0,035	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 Körperliches Wohlbefinden	FEV ₁ % < 70% Hedges' g: 0,614 [0,340;0,889], p<0,0001 Hedges' g: 0,169 [-0,215;0,552], p=0,385	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	FEV ₁ % ≥ 70% Hedges' g: 0,324 [0,036;0,612], p=0,028 Azithromycin=nein Hedges' g: 0,677 [0,324;1,030], p=0,0002 Azithromycin=ja Hedges' g: 0,269 [-0,074;0,611], p=0,124 P. aerug.=negativ Hedges' g: 0,635 [0,341;0,929], p<0,0001 P. aerug.=positiv	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,554 [0,231;0,877], p=0,0009 Kochsalzlösung=ja Hedges' g: -0,080 [-0,395;0,235], p=0,617	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität	FEV ₁ % < 70% Hedges' g: 0,707 [0,428;0,986], p<0,0001 FEV ₁ % ≥ 70% Hedges' g: 0,308 [-0,090;0,706], p=0,128 Antibiotika=nein Hedges' g: 0,426 [0,153;0,699], p=0,002 Antibiotika=ja Hedges' g: 0,853 [0,437;1,269], p<0,0001 Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,812 [0,482;1,142], p<0,0001 Kochsalzlösung=ja Hedges' g: 0,393 [0,075;0,711], p=0,016	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	P. aerug. =negativ P. aerug. = positiv	Hedges' g: 0,334 [-0,024;0,691], p=0,067 Hedges' g: 0,736 [0,439;1,033], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gefühlslage	Corticosteroide=nein Corticosteroide=ja	- Hedges' g: 0,042 [-0,300;0,383], p=0,809 Hedges' g: 0,455 [0,164;0,746], p=0,002	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen	FEV ₁ % < 40% FEV ₁ % ≥ 40%	- Hedges' g: -0,355 [-1,076;0,367], p=0,324 Hedges' g: 0,357 [0,125;0,589], p=0,003	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	Kochsalzlösung=nein Kochsalzlösung=ja	- Hedges' g: 0,398 [0,083;0,712], p=0,014 Hedges' g: 0,047 [-0,263;0,356], p=0,767	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	FEV ₁ % < 40% FEV ₁ % ≥ 40% Kochsalzlösung=nein Kochsalzlösung=ja	- Hedges' g: 0,048 [-0,668;0,764], p=0,891 Hedges' g: 0,062 [-0,168;0,293], p=0,596 Hedges' g: 0,405 [0,090;0,721], p=0,012 Hedges' g: -0,092 [-0,401;0,217], p=0,557	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,244 [0,024;0,464], p=0,030	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung	< 18 Jahre ≥ 18 Jahre Antibiotika=nein	- Hedges' g: -0,071 [-0,758;0,616], p=0,834 Hedges' g: 0,864 [0,617;1,111], p<0,0001 Hedges' g: 0,601 [0,326;0,876], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Antibiotika=ja Hedges' g: 1,088 [0,661;1,514], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	< 18 Jahre Hedges' g: -0,107 [-0,705;0,492], p=0,7213	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre Hedges' g: 0,584 [0,341;0,826], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,277 [-0,037;0,590], p=0,083	Zusatznutzen nicht belegt
	Kochsalzlösung =ja Hedges' g: 0,712 [0,390;1,034], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	Hedges' g: 0,249 [0,028;0,470], p=0,027	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen der CF) bis Woche 8	RR: 0,91 [0,81;1,02], p=0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen der CF) bis Woche 8	RR: 0,44 [0,14;1,42], p=0,169	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen der CF) bis Woche 8	RR: 0,25 [0,054; 1,17]; p=0,078	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 0,00 [0,00;-], p=0,984	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte	RR: 2,00 [0,37;10,85], p=0,420	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome	männlich RR: 0,20 [0,05;0,87], p=0,032	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	weiblich RR: 1,47 [0,55;3,89], p=0,440	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse	RR: 0,63 [0,34;1,17], p=0,141	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 8 Wochen -Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC:		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,78 [0,61;0,997], p=0,047	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (ohne infektiöse Exazerbationen der CF)	RR: 1,03 [0,71; 1,50]; =0,8670	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,13 [0,74;1,71], p=0,569	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 1,55 [0,92;2,62], p=0,101	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,80 [0,50;1,27], p=0,345	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen	RR: 0,59 [0,34; 1,04]; p=0,066	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Muskel-Skelett- und Bindegewebes	RR: 1,20 [0,51; 2,81]; p=0,680	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verletzung, Vergiftung und Verfahrenskomplikationen	RR: 1,49 [0,54; 4,10]; p=0,442	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	RR: 1,73 [0,60; 5,02]; p=0,311	Zusatznutzen nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 1,50 [0,43; 5,24]; p=0,524	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SF-12 = 12-Item Short Form Health Survey, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

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

Anwendungsgebiet A:

Im Folgenden werden die Einschätzungen zum Zusatznutzen in Tabelle 1-7 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in allen drei Studien und den beiden für den indirekten Vergleich relevanten Behandlungsgruppen (TEZ/IVA bzw. LUM/IVA) keine Ereignisse auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund konnten auch keine Subgruppenanalysen für die Mortalität durchgeführt werden. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (siehe Modul 4).

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

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

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

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

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

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

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

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 über weitere 96 Wochen hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-106 der nach 24 Wochen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erreichte Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion unter TEZ/IVA über insgesamt mindestens 120 Wochen stabil bleibt.

Darüber hinaus erfolgte eine Post-hoc-Analyse der jährlichen Rate des Abfalls der Lungenfunktion im Vergleich mit einer mittels Propensity Score gematchten Vergleichskohorte, die auf der North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC) 2019 präsentiert wurde. Dazu wurden die Studienpatienten, basierend auf demographischen Faktoren und Risikofaktoren für beschleunigte FEV₁-Abnahme (bspw. Spirometrieergebnisse, Alter, Geschlecht, Ethnie, BMI, bakterielle Besiedlung, CF bedingter Diabetes und Medikation), mit Patienten aus einer Vergleichskohorte gematcht (F508del homozygote Patienten aus dem US CF-Register mit dem letztmöglichen Zeitraum vor Einführung einer CFTR-Modulator-Therapie für diese Patienten, 2012-2014). Insgesamt flossen 407 Patienten aus der Studie und 1.383 Patienten aus der Vergleichskohorte in die Analyse ein.

Der annualisierte Lungenfunktionsabfall der Patienten, die über mindestens 96 Wochen TEZ/IVA behandelt wurden betrug 0,80% (95%-KI: 1,31; 0,30), wohingegen der Abfall bei den Patienten aus der Vergleichskohorte bei 2,08% pro Jahr lag (95%-KI: 2,34; 1,82). Der jährliche Lungenfunktionsabfall der mit TEZ/IVA behandelten Patienten war somit um 61% geringer als der der Vergleichskohorte.

Diese Analyse ist auch für die zVT LUM/IVA durchgeführt worden. Auch hier ist eine Verlangsamung des Lungenfunktionsabfall verglichen mit der Vergleichskohorte beobachtet worden (annualisierter FEV₁%-Abfall: LUM/IVA: 1,33 % (95%-KI: 1,80; 0,85), Vergleichskohorte: 2,29 % (95%-KI: 2,56; 2,03)). Der jährliche Lungenfunktionsabfall der mit LUM/IVA behandelten Patienten war somit um 42 % geringer als der der Vergleichskohorte. Sowohl TEZ/IVA als auch LUM/IVA reduzieren also den langfristigen Abfall der Lungenfunktion bei CF-Patienten deutlich, was die langfristige Prognose der Patienten mit dieser progredienten Lungenerkrankung verbessert. Das Ausmaß der Reduktion ist dabei unter TEZ/IVA mit 61 % numerisch stärker ausgeprägt als unter der zVT (42 %). Das legt nahe, dass die Verbesserung der langfristigen Prognose durch die Behandlung mit TEZ/IVA nachhaltiger ist als unter LUM/IVA.

Für den patientenrelevanten Endpunkt der Lungenfunktion, dargestellt anhand der absoluten Änderung des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert (FEV₁%), konnte in der Gesamtschau der diskutierten Operationalisierungen gezeigt werden, dass mit dem nachgewiesenen Behandlungseffekt unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich versus LUM/IVA bezüglich dieses Endpunktes (mittlere absolute Veränderung sowie Responderanalysen) ein **geringer Zusatznutzen** begründet ist. Es liegt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen geringen Zusatznutzen begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI

Für die mittlere absolute Veränderung des BMI über 24 Wochen zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA. Während unter TEZ/IVA gegenüber Placebo im Mittel nahezu kein Unterschied in der Änderung des BMI beobachtet wurde, zeigte sich ein signifikanter Behandlungseffekt von LUM/IVA versus Placebo, der bei mäßig heterogener Datenlage ($I^2=66\%$) in den Studien zu LUM/IVA vor allem durch die Ergebnisse der Studie VX12-809-104 getrieben wurde.

In der Meta-Analyse zu LUM/IVA versus Placebo zeigte sich überdies ein sehr ausgeprägter Behandlungseffekt im BMI nur in Nordamerika. Angesichts der Tatsache, dass es sich um randomisierte vergleichende Studien handelt, die zusätzlich doppelblind durchgeführt wurden, konnte schon bei der Nutzenbewertung für LUM/IVA versus Placebo keine plausible Erklärung für diese Effektmodifikation gefunden werden und daher wurde der BMI final nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Eine vergleichbare Effektmodifikation in der RCT zu TEZ/IVA vs. Placebo wurde in der Studie VX14-661-106 nicht beobachtet. Auch wenn sich für den indirekten Vergleich (anhand des p-Werts des Q-Tests der Effekte separat nach Region) kein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region ergab, so wird dennoch deutlich, dass das Ergebnis für Nordamerika für das nachteilige Ergebnis von TEZ/IVA vs. LUM/IVA im indirekten Vergleich ausschlaggebend ist. Eine plausible Erklärung für dieses Ergebnis selbst, sowie für die dadurch (indirekt) erkennbare Heterogenität zwischen den Regionen in den Studien zu LUM/IVA konnte nicht identifiziert werden.

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheit zur Heterogenität der Effekte über Studien und Regionen in den LUM/IVA Studien hinweg, lässt sich das Vorhandensein bzw. das Ausmaß eines potentiellen Schadens für diesen Endpunkt aus dem indirekten Vergleich nicht abschließend beurteilen.

Im Gesamtkollektiv der in der Verlängerungsstudie VX14-661-110 für 96 Wochen weiter mit TEZ/IVA behandelten Patienten, blieb der BMI im Mittel praktisch konstant (im Vergleich zu Baseline der Verlängerungsstudie). Diese zusätzliche Aussage unterstützt ebenfalls das Ergebnis aus der RCT nach 24 Wochen Behandlung.

In der Gesamtschau zum Endpunkt BMI wird wegen der Heterogenität bezüglich der Regionen ein Zusatznutzen (bzw. geringerer Nutzen) für TEZ/IVA nicht als belegt eingeschätzt.

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

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell und speziell im Patientenkollektiv dieses Anwendungsgebietes A eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende Komplikation, die in der Regel für den Patienten sehr belastend und risikoreich ist. Pulmonale Exazerbationen gelten im Verlauf der CF-Erkrankung wegen der Besiedelung mit aggressiven und oft antibiotikaresistenten Erregern als zunehmend schwer behandelbar. Darüber hinaus wirken sich solche Krankheitsprogressionen negativ auf die Lebenserwartung aus. Die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ist daher ein bedeutendes Behandlungsziel.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation lag für den indirekten Vergleich eine Effektmodifikation durch den Subgruppenfaktor Alter vor. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sowohl auf Gesamtniveau, als auch für die Altersgruppen dargestellt. Während sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zeigte, ergab sich im indirekten Vergleich nach Alter ein statistisch signifikanter Vorteil im Sinne einer reduzierten Häufigkeit im Auftreten jedweder Exazerbationen für LUM/IVA versus TEZ/IVA in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre). In der alternativen Subgruppe der älteren Patienten lag ebenfalls ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis für diesen Endpunkt im indirekten Vergleich vor, hier jedoch zugunsten von TEZ/IVA.

Anzumerken ist jedoch, dass in der Studie VX14-661-106 für den Vergleich TEZ/IVA versus Placebo in beiden Altersstrata eine Reduktion der Exazerbationshäufigkeit unter TEZ/IVA versus Placebo vorliegt. Das Ausmaß der Reduktion ist in der Subgruppe der älteren Patienten (bei insgesamt offensichtlich höherer Wahrscheinlichkeit für deren Auftreten bei den durch die längere Erkrankungsdauer nicht nur älteren, sondern im Mittel auch schwerer beeinträchtigten Patienten) jedoch deutlicher ausgeprägt. Es ist deshalb fraglich, inwieweit es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um einen Zufallsbefund handelt, der möglicherweise ein falsch positives Ergebnis des Tests auf Effektmodifikation angesichts von einer sehr zahlreichen Testung und damit nicht mehr gewährleisteter Kontrolle der Irrtumswahrscheinlichkeit darstellt. Außerdem ist anzumerken, dass die Anzahl der Patienten in der Subgruppe der < 18 Jährigen deutlich geringer war, als die der Patienten ab 18 Jahren.

Betrachtet man im Zusammenhang auch den Endpunkt der „Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation“, so ergibt sich auch dafür ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich des Alters und auch dafür ein statistisch signifikanter Vorteil unter LUM/IVA versus TEZ/IVA nur in der Subgruppe der Patienten < 18 Jahre.

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

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

Für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für LUM/IVA versus TEZ/IVA. Belege auf

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Subgruppeneffekte traten nicht auf, so dass das Ergebnis auf dem Niveau des Gesamtkollektivs zu interpretieren ist.

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

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

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

Für die Symptomatik gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ergibt sich für den Faktor „Alter“ ein Beleg für eine Effektmodifikation in der MMRM-Auswertung über 24 Wochen. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auf Gesamtniveau, sondern ausschließlich innerhalb der entsprechenden Subgruppen interpretierbar.

Für die älteren Patienten (≥ 18 Jahre) zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil für TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA (Least-Square Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 5,234 [1,820; 8,649]). In der Subgruppe der jüngeren Patienten zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA.

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

Diese Responderdefinition für die Dimension „Atmungssystem“ wurde bei bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CF regelhaft von Vertex vorgelegt und vom G-BA anerkannt. Sie diene folgerichtig auch zur Begründung eines patientenrelevanten Zusatznutzens, d.h. der klinischen Relevanz eines Effektes, sofern ein statistisch signifikanter Effekt bezüglich dieses Kriteriums vorlag. Zuletzt war dies beispielsweise im Beschluss zur Nutzenbewertung von TEZ/IVA im Anwendungsgebiet B, also der bezüglich F508del heterozygoten Patienten mit CF ab 12 Jahren, der Fall.

In der Verlängerungsstudie VX14-661-110 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über den Behandlungszeitraum von weiteren 96 Wochen mit TEZ/IVA praktisch konstant (nur eine numerisch geringe, statistisch nicht signifikante Änderung in dem Verlängerungsintervall für die weiterbehandelten Patienten).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Morbidität: Veränderung in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

Für die Domäne Gewichtsprobleme und die Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

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

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA. In der Domäne Therapiebelastung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA. Die klinische Relevanz dieses Effekts bleibt jedoch – bemessen anhand der Lage des Konfidenzintervalls für Hedges'g – unklar.

Sicherheit/Verträglichkeit:

In der vorliegenden Nutzenbewertung blieben unerwünschte Ereignisse, die als ein Symptom der Grunderkrankung betrachtet wurden, unberücksichtigt. Auch nach Abzug solcher Ereignisse zeigte sich für keine der dargestellten Kategorien von Sicherheitsendpunkten (Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit schweren UE, Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten), sowie für die Gruppierung „Erhöhte Transaminasewerte“ – eines der drei präspezifizierten „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – ein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Dagegen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA für zwei der drei präspezifizierten „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“: Atemwegs-Symptome (RR: 0,54 [0,30; 0,97]) und Atemwegs-Ereignisse (RR: 0,55 [0,33; 0,91]). Zudem zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA für die unerwünschten Ereignisse Ermüdung (RR: 0,46 [0,21; 0,96]) und Ausschlag (RR: 0,09 [0,02; 0,35]). Für den Endpunkt Unerwünschter Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten, zeigte sich eine Tendenz zugunsten von TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA (RR: 0,35 [0,09; 1,40]).

Die Ergebnisse zu den Atemwegs-Symptomen bzw. den Atemwegs-Ereignissen, sowie die Tendenz bei den unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbruch führten, decken sich mit den Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag, die seit Markteintritt Ende 2015 von LUM/IVA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesammelt und publiziert wurden. Drei Beobachtungsstudien, eine französische, eine australische und eine aus der Schweiz, beschreiben die Erfahrungen von Patienten mit stark fortgeschrittener Lungenerkrankung ($FEV_1\% < 40\%$). In den drei Studien traten respiratorische unerwünschte Ereignisse, insbesondere Atemnot und Brustenge, deutlich häufiger auf als in den pivotalen RCT zu LUM/IVA, die in den indirekten Vergleich eingingen (VX12-809-103, VX12-809-104). Eine amerikanische monozentrische Studie, die zusätzlich Patienten mit einer weniger eingeschränkten Lungenfunktion untersuchte, kam zu ähnlichen Ergebnissen: respiratorische UE unter LUM/IVA traten bei Patienten mit besserer Lungenfunktion bei Therapiebeginn seltener auf als bei Patienten mit schlechterer Lungenfunktion. In allen genannten Studien lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund respiratorischer UE abbrachen, deutlich über denen der Zulassungsstudien für LUM/IVA.

Für LUM/IVA zeigt sich ein akuter Abfall der Lungenfunktion in den ersten Stunden nach der initialen Einnahme; dieser könnte mitverantwortlich sein für die respiratorischen unerwünschten Ereignisse, die meist zu Beginn der Behandlung auftreten. Der akute Abfall der Lungenfunktion nach initialer Einnahme ist auch für TEZ/IVA (VX14-661-106) untersucht worden; es konnte kein signifikanter Abfall der Lungenfunktion gegenüber Placebo festgestellt werden. Diese Daten lassen vermuten, dass unter Realbedingungen, insbesondere bei Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion – nur wenige dieser Patienten waren in den RCT des indirekten Vergleichs für LUM/IVA (VX12-809-103 und -104) bzw. TEZ/IVA (VX14-661-106) eingeschlossen – unter TEZ/IVA eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit zu beobachten sein wird als unter LUM/IVA.

Die doppelt verblindete RCT VX16-661-114 untersucht eben diese Frage der Sicherheit und Verträglichkeit von TEZ/IVA im Vergleich zu BSC (Behandlungsdauer 8 Wochen) bei Patienten, die LUM/IVA aufgrund respiratorischer unerwünschter Ereignisse abbrechen mussten. Die Studie erfüllt die strikten Einschlusskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung von TEZ/IVA nicht. Jedoch liefert sie in diesem Setting wertvolle zusätzliche Hinweise auf bessere Verträglichkeit in diesem spezifischen Patientenkollektiv, weshalb diese Aspekte zusammenfassend für die Ableitung des Zusatznutzens diskutiert werden.

In der RCT VX16-661-114 wurden 47 Patienten auf Placebo (+ BSC) und 51 Patienten auf TEZ/IVA randomisiert. Die Patienten waren, verglichen mit den Patienten aus den eingeschlossenen Zulassungsstudien, älter und befanden sich in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium (mittleres $FEV_1\%$ zu Studienbaseline 46,3 %, ca. die Hälfte der Patienten mit $FEV_1\%$ von unter 40%). Der primäre Endpunkt war die Rate an unerwünschten respiratorischen Ereignissen von besonderem Interesse, wobei das Auftreten eines der folgenden Ereignisse (*preferred terms* (PT) aus MedDRA) als Auftreten gezählt wurde: Asthma, bronchiale Hyperreagibilität, Bronchospasmus, Keuchen, Beschwerden in der Brust, Atemnot und Atmungsstörung. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des $FEV_1\%$ zu Woche 8 im Vergleich zu Baseline.

Unter Placebo (+ BSC) traten bei 10 Patienten (21,3 %) solche unerwünschten respiratorischen Ereignisse von besonderem Interesse auf, bei 4 dieser Patienten (8,5 %) wurden diese Ereignisse als in Beziehung mit der Prüfmedikation stehend eingestuft, kein Ereignis war

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwerwiegend oder führte zum Abbruch der Studie. Unter TEZ/IVA traten bei 7 Patienten (14,0 %) unerwünschte Atemwegs-Ereignisse von besonderem Interesse auf, bei einem dieser Patienten (2,0 %) wurde dieses Ereignis als in Beziehung mit der Prüfmedikation stehend eingestuft, kein Ereignis war schwerwiegend oder führte zum Abbruch der Studie. Bezüglich der Änderung des FEV₁% ergab sich unter BSC eine Verschlechterung um 0,6 % und unter TEZ/IVA eine Verbesserung um 2,2 %, so dass der placeboadjustierte Behandlungseffekt hinsichtlich des FEV₁% über 8 Wochen Behandlung bei 2,7 % (95%-Konfidenzintervall: 1,0 bis 4,4) zugunsten von TEZ/IVA liegt.

Somit zeigen diese Studienergebnisse der RCT VX16-661-114, dass die Rate unerwünschter respiratorischer Ereignisse von besonderem Interesse unter TEZ/IVA bei Patienten, bei denen unter LUM/IVA diese Ereignisse aufgetreten waren und zum Behandlungsabbruch geführt hatten, sehr selten und mit zu Placebo vergleichbarer Häufigkeit auftraten und in keinem Fall zum Abbruch der Behandlung führten. Außerdem wurde bei Patienten mit einem FEV₁% von im Mittel unter 50 % zu Baseline der Studie ein placeboadjustierter Behandlungseffekt von 2,7 % und damit in der Größenordnung wie bei LUM/IVA (jeweils im Vergleich zu BSC) erzielt. Die Ergebnisse dieser in den USA, Frankreich und Deutschland durchgeführten Studie sind sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar; über 35 % der Patienten waren aus Deutschland.

Das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der EMA hat diese Ergebnisse als bedeutsamen Nutzen (*significant benefit*) für die Patienten im Anwendungsgebiet A eingeschätzt, die LUM/IVA nicht vertragen hatten. Für den Versorgungsalltag ergeben sich aus den Ergebnissen aus dem vorgelegten indirekten Vergleich zu den Atemwegs-Symptomen bzw. den Atemwegs-Ereignissen, den Ergebnissen der Studie VX16-661-114, sowie den Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag deutliche patientenrelevante Vorteile in der erwarteten Vermeidung dieser respiratorischen Nebenwirkungen und für den damit risikoärmeren und breiteren Einsatz von TEZ/IVA im Vergleich zur zVT (LUM/IVA).

Weitere Endpunkte

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

Da die Induktion von CYP3A4 durch eine Therapie mit LUM/IVA zu Wechselwirkungen mit einer Vielzahl an Medikamenten führt, wird für diese Medikamente eine gemeinsame Anwendung mit LUM/IVA entweder nicht empfohlen oder es muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden (gilt z.B. für Immunsuppressiva, Antidepressiva, Antiphlogistika (Ibuprofen), Antipsychotika, Benzodiazepine, Protonenpumpenhemmer/H₂-Blocker, systemische Kortikosteroide, orale Hypoglykämika, bestimmte Antibiotika und Antimykotika). Insbesondere sind hormonelle Kontrazeptiva bei einer Therapie mit LUM/IVA nicht als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wirksam anzusehen. Die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva ist bei einer Therapie mit TEZ/IVA jedoch nicht eingeschränkt, was für Patientinnen einen großen Zugewinn bei der Auswahl der Möglichkeiten der Empfängnisverhütung bedeutet. Darin liegt ein weiterer patientenrelevanter Vorteil von TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA im Versorgungsalltag. Auf diese bedeutsamen Unterschiede zum Einsatz von TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA, die in erheblich geringeren Arzneimittelwechselwirkungen bestehen, wurde von klinischen Experten in der Anhörung zur Nutzenbewertung für TEZ/IVA hingewiesen.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Sicherheit und Verträglichkeit ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen geringen Zusatznutzen von TEZ/IVA im Sinne einer verbesserten Lungenfunktion (FEV₁%), verbesserten Symptomatik (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R) sowie der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (Atemwegs-Symptome, Atemwegs-Ereignisse, Ausschlag, Ermüdung) bei Behandlung mit TEZ/IVA (plus IVA) gegenüber LUM/IVA (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet A.

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

Der G-BA hat für TEZ/IVA in der Nutzenbewertung als Arzneimittel für seltene Leiden (*orphan drug designation*) einen beträchtlichen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A festgestellt.

Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX14-661-106 (TEZ/IVA versus Placebo) und zweier randomisierter kontrollierter Studien (VX12-809-103 und -104 für LUM/IVA versus Placebo) konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials zu einem indirekten Vergleich herangezogen werden. Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX14-661-110 zusätzliche Hinweise auf die Effekte von TEZ/IVA bei verlängerter Behandlung (über insgesamt bis zu 120 Wochen) ableitbar. Es werden zusätzliche Aspekte des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus der RCT VX16-661-114 ergeben, zusammenfassend diskutiert. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen von TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA im indirekten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **geringen Zusatznutzen für TEZ/IVA** niederschlägt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Über 95 % der in den indirekten Vergleich eingegangenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von TEZ/IVA im Anwendungsgebiet A auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist. Für keine der in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien konnten Einflussfaktoren identifiziert werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen.

Anwendungsgebiet B:

Im Folgenden werden die Einschätzungen zum Zusatznutzen in Tabelle 1-8 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in der Studie VX14-661-108 keine Ereignisse auf. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen. Zudem sind bei CF auch die Parameter BMI und Exazerbationen mit der Mortalität assoziiert.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittlere absolute Änderung des FEV₁% von Studienbeginn zum Durchschnitt der Behandlungswoche 4 und 8. Außerdem wurde anhand von Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten (3 %, 5 % und 10 % Verbesserung) untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter TEZ/IVA auch als klinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des Mittelwertes der Woche 4 und Woche 8 gegenüber Baseline) unter TEZ/IVA bezüglich des FEV₁% liegen bei 6,7 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind statistisch signifikant. Eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) wird vom Patienten als solche wahrgenommen und bedeutet Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in seiner Bewältigung des Alltags. Dies spiegelt sich auch in einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik wider (CFQ-R Domäne „Atmungssystem“).

Die Änderung des FEV₁ bezogen auf den Wert zu Studienbeginn zeigt weiterhin, dass durch die Behandlung mit TEZ/IVA nicht nur das Fortschreiten der Erkrankung verzögert werden kann, sondern dass sich die Lungenfunktion im Mittel verbessert. Im Vergleich dazu bleiben die Werte bezüglich des FEV₁% für den Placebo-Arm im Studienverlauf im Mittel unverändert.

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für 3 der 12 geprüften Subgruppenfaktoren vor: Geschlecht, Alter bei Baseline und Lungenfunktion bei Baseline selbst (FEV₁%

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

< 70 % vs. \geq 70 %). Im Resultat zeigt sich jedoch, dass es für jede der Subgruppen ebenfalls zu deutlichen Verbesserungen der FEV₁% unter TEZ/IVA kam, die auch jeweils statistisch signifikant sind. Obwohl es naturgemäß numerische Unterschiede in der Effektstärke zwischen den jeweiligen Subgruppen gab, sind diese nicht im Sinne einer qualitativen Effektmodifikation zu interpretieren, und es kann daher von einer Gleichgerichtetheit hinsichtlich aller Subgruppeneffekte ausgegangen werden. Dies berechtigt zu einer Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

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

Durch die zusätzlich zur mittleren absoluten Veränderung dieses Endpunkts vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Änderungen des FEV₁% wird ebenfalls deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion auch klinische Relevanz besitzt.

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

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

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

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

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 hat sich auch gezeigt, dass bei Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-108 bis zu 96 Wochen die Lungenfunktion bei Behandlung mit TEZ/IVA unverändert bleibt (Änderung in der Verlängerungsphase ist statistisch nicht signifikant). D.h. der nach 8 Wochen erreichte Effekt ist bereits nach dieser Behandlungsdauer stabil und bleibt erhalten. Zusätzlich unterstützen die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie für das Stratum der Patienten, die in dieser Studie erstmalig bis zu 96 Wochen mit TEZ/IVA behandelt wurden, die Ergebnisse der RCT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dahingehend, dass auch diese Patienten eine Verbesserung in der absoluten Veränderung des FEV₁% von 4,1 % erreicht haben, was in der Effektrichtung mit der RCT VX14-661-108 übereinstimmt.

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

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI

In der Studie VX14-661-108 ergab sich eine mittlere Verbesserung des BMI um 0,16 kg/m² unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die nicht statistisch signifikant ist. Es trat jedoch ein Beleg auf Effektmodifikation für diesen Endpunkt hinsichtlich des Faktors Alter auf. Da sich die Ergebnisse in beiden Subgruppen von der Größe des positiven Effektes unter TEZ/IVA deutlich unterscheiden und die Veränderung nur in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) statistisch signifikant ist, müssen hier die Ergebnisse auf Subgruppenniveau interpretiert werden. Bei den jüngeren Patienten liegt eine sehr ausgeprägte Verbesserung im BMI von 0,82 kg/m² vor, die statistisch signifikant ist. In der Subgruppe der älteren Patienten liegt, wie schon beschrieben, nur eine sehr viel geringere und nicht statistisch signifikante Verbesserung vor. Es ist hervorzuheben, dass eine so ausgeprägte Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo über nur 8 Wochen Behandlung ein bisher bei CF-Patienten kaum erreichter Effekt ist. Dieser positive Effekt beim BMI hat weitere positive Implikationen für die Entwicklung dieser noch jungen Patienten (bessere Ernährungssituation, bessere körperliche Entwicklung und damit im Zusammenhang schließlich auch bessere Prognose für die Lungenfunktion).

Im Gesamtkollektiv der in der Verlängerungsstudie VX14-661-110 für bis zu 96 Wochen mit TEZ/IVA weiterbehandelten Patienten verbessert sich der BMI um weitere 1,05 kg/m² (im Vergleich zu Baseline der Verlängerungsstudie). Diese zusätzliche Aussage unterstützt ebenfalls das Ergebnis aus der RCT nach 8 Wochen Behandlung. Der Zuwachs im BMI, der über 96 Wochen für die Patienten erreicht wird, die in der Verlängerungsstudie erstmals mit TEZ/IVA behandelt wurden (1,07 kg/m²) entspricht dem ebenfalls recht gut und stützt damit die generell überlegene Wirksamkeit von TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des BMI.

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

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

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

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

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

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

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

Die fehlende statistische Signifikanz ist sehr wahrscheinlich der insgesamt geringen Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von 8 Wochen und der Patientenzahl zuzuschreiben. Darüber hinaus war die Studie nicht gepowert, um Unterschiede in diesem Endpunkt zu zeigen (im Gegensatz zur Studie VX14-661-106). Die Homogenität der numerischen Trends hinsichtlich aller sechs untersuchten Endpunkte ist jedoch besonders hervorzuheben, da sie die Erwartung eines tatsächlichen positiven Effekts für TEZ/IVA bestärkt. Es traten keine Subgruppeneffekte hinsichtlich der zwölf geprüften Faktoren auf. Aufgrund der hier vorgelegten Evidenz kann derzeit kein Beleg für einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen für TEZ/IVA abgeleitet werden. Jedoch bestätigen auch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX14-661-110, dass auch bei Weiterbehandlung mit TEZ/IVA über weitere 96 Wochen die Exazerbationshäufigkeit weiterhin niedrig bleibt und somit nahelegt, dass bei kontinuierlicher Behandlung mit TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung in der Vermeidung dieser schwerwiegenden Ereignisse erreicht werden kann.

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

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

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

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

In der Verlängerungsstudie VX14-661-110 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über weitere 96 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA praktisch konstant. Für Patienten, die erstmalig (über 96 Wochen) mit TEZ/IVA behandelt werden, ergibt sich eine mittlere Verbesserung von 10,3 Punkten bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Dies bestätigt den in der RCT VX14-661-108 über 8 Wochen gezeigten positiven Effekt.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zur mittleren Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und der dazugehörigen Responderanalyse eine bisher nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für das Gesamtkollektiv, konkret eine bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserung rechtfertigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

In der Symptom-Domäne „gastrointestinale Symptome“ lag eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA versus Placebo vor. Das Ausmaß, beurteilt über Hedges' g , war jedoch gering, so dass hier nicht von klinisch relevanter Verschlechterung auszugehen ist.

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Domäne „Rollenfunktion“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation für den Faktor „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Dabei ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung vorlag. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Rollenfunktion“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

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

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

Andererseits kann diskutiert werden, dass die deutlicheren Ergebnisse weitgehend in den jeweiligen Subgruppen der „schwerer erkrankten Patienten“ auftraten (d.h. Patienten, deren

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

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

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

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

Insgesamt ist der in den Subgruppen gezeigte Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 als eine weitere Entsprechung der positiven Behandlungseffekte unter TEZ/IVA hinsichtlich der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität zu interpretieren, die sich analog auch in den Verbesserungen der diskutierten Domänen des CFQ-R gezeigt haben.

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

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

Sicherheit/Verträglichkeit:

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

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

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

Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse anderer CF-Mutationen auf das AWG B

Aufgrund der im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung einer chronischen Erkrankung regelhaft geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen wurde die 8-Wochen-Studie VX14-661-108 im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor nach Überschreitung der 50 Mio. € Grenze; Vorgangsnummer 2019-09-01-D-476) durch den G-BA als zu kurz eingestuft. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier ergänzend die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 berücksichtigt, in die Patienten eingeschlossen wurden, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. Bei der Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, vom Evidenzlevel 1b, die einen direkten Vergleich zur BSC vorlegt, der für das Anwendungsgebiet B festgelegten zVT. Angesichts der übereinstimmenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zweckmäßigen Vergleichstherapien, der gleichen Auswahl patientenrelevanter Endpunkte, identischer Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte, sowie identischer Operationalisierungen der Endpunkte wird der festgestellte Zusatznutzen gegenüber BSC in der Population der Studie VX14-661-106 bei der Bewertung des Zusatznutzens für die Population der heterozygoten Patienten mit einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel berücksichtigt.

Die Argumentation zur unterstützenden Bewertung der Ergebnisse der Studie VX14-661-106 orientiert sich am Vorgehen des Evidenztransfers von älteren hin zu pädiatrischen Populationen. Gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics* der EMA können Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Die Angemessenheit eines solchen Vorgehens wird in Modul 4 B dargelegt.

Im Falle des vorliegenden Nutzendossiers betrifft dies, wie oben bereits genannt, CF-Patienten mit F508del-Mutation, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation (Anwendungsgebiet A) bzw. heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen haben (Anwendungsgebiet B). Für eine Berücksichtigung der Ergebnisse analog eines Evidenztransfers 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.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in Anwendungsgebiet A und B erfüllt sind. Die Ergebnisse beider Populationen (Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und RF-Mutation auf dem zweiten Allel (Anwendungsgebiet B) zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Tezacaftor/Ivacaftor, die im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet B zudem numerisch größer sind, als im Anwendungsgebiet A. Somit können die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 für die Population in Anwendungsgebiet A auf die Population in Anwendungsgebiet B übertragen und für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität (im Zusammenhang auch mit der Mortalität stehend), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit/Verträglichkeit ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte mehrere Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen (bezüglich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität), sowie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einen geringen Zusatznutzen (bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit) bei Behandlung mit TEZ/IVA versus BSC). Diese Hinweise gelten grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation.

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

Zudem wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Anwendungsgebietes A (Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) auf das Anwendungsgebiet B dargelegt. Die Ergebnisse der pathophysiologisch ähnlichen Populationen zeigen gleichgerichtete Effekte, somit kann die Evidenz des Anwendungsgebietes A ebenfalls unterstützend für das hier diskutierte Anwendungsgebiet B zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammengenommen ergibt sich für **Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B** auf Grundlage der Studie VX14-661-108 sowie unter ergänzender Berücksichtigung der Verlängerungsstudie VX14-661-110 und der Studie VX14-661-106 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* **für das gesamte Anwendungsgebiet B ein beträchtlicher Zusatznutzen.**

Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX14-661-108 konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials vorgelegt werden. Zusätzlich sind aus der nicht-randomisierten Verlängerungsstudie VX14-661-110 anhand zweier Patienten-Strata zusätzliche Hinweise auf die Effekte von TEZ/IVA bei verlängerter Behandlung (über bis zu insgesamt 96 Wochen) ableitbar. Diese stützen die aus der RCT VX14-661-108 gewonnenen positiven Resultate, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von TEZ/IVA gegenüber der *Best Supportive Care* als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Der G-BA hat für TEZ/IVA in der Nutzenbewertung als Arzneimittel für seltene Leiden (*orphan drug designation*) einen geringen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet B festgestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das primäre Ziel der derzeit verfügbaren Therapieoptionen der zystischen Fibrose ist, die mit CF assoziierten Symptome zu behandeln (*Best Supportive Care*). Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und pulmonalen Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten bei Pankreasinsuffizienz.

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

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1.904 Patienten
B	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	Minimal: 196 Patienten Maximal: 210 Patienten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	1.904 Patienten
B	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T)	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen	Minimal: 196 Patienten Maximal: 210 Patienten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	179.741,38 €
B	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	179.741,38 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-13: 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			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	148.415,91 €
B	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben	Patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation gemäß Stand Januar 2020 zu Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor).

4.1 Anwendungsgebiete

Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T*.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Symkevi darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, muss das Vorliegen einer der oben aufgeführten Mutationen mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

In einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten

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

Versäumte Dosis

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis mehr als 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis nicht mehr einnehmen. Die nächste geplante Dosis kann zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Es darf nicht mehr als eine Tablette gleichzeitig eingenommen werden; Morgen- und Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Die Dosis von Symkevi und Ivacaftor ist anzupassen, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1-14 anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4*
Morgendosis				
Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tablette	✓	-	✓	-
Ivacaftor 150 mg Tablette	-	✓	-	✓
Abenddosis				
Ivacaftor 150 mg Tablette	-	-	-	-
*Fortsetzung der Einnahme von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tabletten oder Ivacaftor 150 mg Tabletten an alternierenden Tagen.				

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis auf eine Symkevi-Tablette zweimal wöchentlich, eingenommen im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen, anzupassen. Die Abenddosis Ivacaftor ist nicht einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurden bei einer begrenzten Zahl von älteren Patienten untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu den Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 1-15. Zur Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung des Arzneimittels bei diesen Patienten nur dann empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist Symkevi in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 1-15: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Leicht (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig (Child-Pugh-Klasse B)	Stark (Child-Pugh-Klasse C)
Morgens	Keine Dosisanpassung	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich.	Anfangsdosis: Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.
Abends	Keine Dosisanpassung	Keine Ivacaftor 150 mg Tablette	Keine Ivacaftor 150 mg-Tablette

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symkevi bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

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

Sowohl die Symkevi- als auch die Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen, wie z. B. zu einer Mahlzeit wie sie in Standardleitlinien zur Ernährung empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor darf CF-Patienten nicht verordnet werden, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine zweite Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannt ist.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen Patienten festgestellt, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, aber auch mit einer Ivacaftor-Monotherapie behandelt wurden. Daher werden bei allen Patienten Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT oder AST) vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei einem erheblichen Anstieg der Transaminasenwerte (z. B. ALT oder AST >5 x Obergrenze des Normalbereichs (ULN, *upper limit of normal*) oder ALT oder AST >3 x ULN und Bilirubin >2 x ULN) ist die Behandlung zu unterbrechen und die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung der Transaminasenanstiege sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Patienten nach Organtransplantation

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor und Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Symkevi und Ivacaftor führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Symkevi- und Ivacaftor-Dosis ist erforderlich, wenn die Kombination gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im DossierKatarakte

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

Natrium

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