

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.08.2020

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.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	47
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	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet A	16
Tabelle 1-8: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet B	21
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
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)	53

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	zystische Fibrose (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
ELX	Elexacaftor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IVA	Ivacaftor
LUM	Lumacaftor
MCID	<i>minimum clinically important difference</i>
MF	Minimalfunktion (<i>minimal function</i>)
TEZ	Tezacaftor
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:	Ivacaftor – in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)
Handelsname:	Kalydeco®
ATC-Code:	R07AX02

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

Die zystische Fibrose (*Cystic Fibrosis*, CF) oder Mukoviszidose beruht auf einem Defekt des CFTR-Proteins, einem epithelialen transmembranen Ionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, der Bauchspeicheldrüse sowie vielen weiteren Organen exprimiert wird und für den Transport von Chlorid- und Bikarbonat-Ionen wichtig ist. Durch einen Gendefekt ist der Kanal nicht mehr ausreichend vorhanden oder in der Lage, Chlorid-Ionen aus der Zelle abzugeben, so dass sich mangels osmotischer Wasseraufnahme aus dem Gewebe ein zäher Schleim bildet, der nicht abtransportiert werden kann. In der Lunge führt der zähe Bronchialschleim bspw. zu obstruktiven Lungenkomplikationen. CF-Patienten sind daher äußerst anfällig für akute und chronische Lungeninfektionen, wodurch es zu progredienter Lungengewebsschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

CF ist jedoch nicht auf pathologische Veränderungen der Lunge beschränkt. Es handelt sich vielmehr um eine schwere, progrediente Multi-Organ-Erkrankung, die sich häufig in einer Pankreas-Dysfunktion, Lebererkrankung mit dem Risiko des Fortschreitens zur Leberzirrhose, Darm-Funktionsstörungen und erhöhter Elektrolyt-Konzentration im Schweiß manifestiert. Darüber hinaus sind fast alle männlichen CF-Patienten unfruchtbar. Das Ausmaß der Funktionseinschränkung der betroffenen Organsysteme ist abhängig von den vorliegenden Mutationen im CFTR-Gen. Die CF wird rezessiv vererbt; das bedeutet, dass die Allele beider Eltern krankheitsauslösend mutiert sein müssen.

Mit der Kombinationstherapie bestehend aus Ivacaftor zuzüglich der Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor, im Folgenden abgekürzt durch IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX), deckt Vertex den hohen therapeutischen Bedarf für einen Großteil der Patienten mit CF: Es wird damit entweder eine mit weiteren Vorteilen versehene oder für bestimmte Patienten erstmals eine kausale CFTR-Modulatortherapie (diese Patienten konnten bis dato nur rein symptomatisch behandelt werden) zur Verfügung gestellt. Dafür wird der neue CF-Korrektor Elexacaftor mit dem bereits zugelassenen Kombinationsarzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) zu einer Dreifach-Festkombination (Kaftrio®) kombiniert, wobei die zusätzliche abendliche Gabe des ebenfalls bereits zugelassenen Arzneimittels Ivacaftor (Kalydeco®) Bestandteil des Therapieregimes bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ist.

Das Wirkprinzip der Festkombination IVA/TEZ/ELX ähnelt durch die Kombination von CFTR-Korrektoren mit einem CFTR-Potentiator prinzipiell dem von den bereits zugelassenen Kombinationsarzneimitteln Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi®) und Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA, Symkevi®). In der neuen Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX sind erstmalig zwei CFTR-Korrektoren (ELX und TEZ) mit einem CFTR-Potentiator (Ivacaftor) kombiniert worden. CFTR-Korrektoren korrigieren die Lokalisation der fehlerhaft gebildeten CFTR-Proteine und erhöhen somit die Anzahl funktionsfähiger CFTR-Proteine in der Zellmembran. CFTR-Potentiator verbessern die Ionen-Transportfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine mittels Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit der Ionen-Kanäle. Der kombinierte Effekt dieser drei Wirkstoffe erhöht dadurch die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine wesentlich.

ELX ist - wie TEZ - ein selektiver CFTR-Korrektor, der spezifisch die Faltung und Prozessierung der durch eine F508del-Mutation defekten CFTR-Proteine so beeinflusst, dass das fehlerhafte Protein nicht vorzeitig in der Zelle von der „Qualitätskontrolle“ abgebaut wird sondern dass es am Zielort korrekt eingebaut wird. Somit wird deren funktionsfähige Anzahl in der Zellmembran erhöht. Die Bindung an das CFTR-Protein erfolgt für ELX und TEZ jeweils an einer anderen Stelle, wodurch die Rationale der Kombination gegeben ist. Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* wird so eine deutlich erhöhte Wirksamkeit erreicht.

IVA verbessert die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle. Der Wirkstoff verlängert die Dauer der Öffnung des durch Phosphorylierung aktivierten Kanals, wodurch die Öffnungswahrscheinlichkeit des Ionenkanals und die Chloridausscheidung aus den Zellen erhöht werden.

Die Kombination aus IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) wurde darauf optimiert, auf das F508del-CFTR-Protein zu wirken. Es wurde gezeigt, dass ein F508del-Allel für die Modulationswirkung ausreicht, d.h. das andere Allel des *CFTR*-Gens ist für die Wirksamkeit nicht notwendig. Am eindrucksvollsten wird dieser Nachweis an CF-Patienten mit einer F508del-Mutation auf dem einen Allel und einer Minimalfunktions-Mutation (MF; siehe AWG A) auf dem anderen Allel erbracht. 78% der Patienten der Zulassungsstudie (VX18-445-102) weisen eine Klasse I-Mutation auf, was bedeutet, dass kein Protein gebildet wird und die Modulator-Therapie daher hier nicht wirken kann. Diese Patienten sprechen jedoch genauso gut auf die Therapie an wie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die anderen Patienten in der Studie. Die Zweifach-Kombination TEZ/IVA plus IVA wurde für die F508del/MF-Patientenpopulation (als Symkevi[®] plus Kalydeco[®] für andere Patientenpopulationen zugelassen) im damaligen Zulassungsprogramm ebenfalls explizit untersucht (Studie VX14-661-107), jedoch konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden und daher wurde auch kein Antrag auf Zulassung gestellt: die Modulation eines einzelnen F508del-Allels alleine ist also mit einer Zweifach-Kombination bestehend aus TEZ/IVA (plus IVA), im Gegensatz zur Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX, nicht ausreichend.

IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) ist zugelassen für alle Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen. Die beiden Anwendungsgebiete (AWG A und AWG B) im Rahmen dieser Indikation unterscheiden sich bezüglich der Mutation, die auf dem zweiten Allel vorliegt.

Die Symptome der CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp:

Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel (Anwendungsgebiet A):

Definiert sind die MF-Mutationen dadurch, dass aufgrund dieser Mutation kein CFTR-Protein gebildet wird bzw. dass das produzierte Protein eine minimale CFTR-Funktion aufweist, die *in vitro* nicht auf IVA, TEZ oder die Kombination TEZ/IVA anspricht. Für diese bezüglich F508del heterozygoten Patienten mit einer MF-Mutation auf dem zweiten Allel ist bisher keine kausale CFTR-Modulator-Therapie verfügbar. Der ungedeckte medizinische Bedarf ist hoch. Mit IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) steht erstmals für diese Patienten eine kausale Therapieoption zur Verfügung. Die Krankheitsschwere dieser Patienten ist vergleichbar mit den Patienten mit homozygoter F508del-Mutation im Anwendungsgebiet B.

Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (Anwendungsgebiet B):

Insgesamt ist mehrfach gezeigt worden und anerkannt, dass Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, besonders schwer von der Erkrankung betroffen sind. CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen zeigen insgesamt eine schlechte körperliche Entwicklung, rezidivierende Atemwegsinfektionen, schlechte Lungenfunktionswerte und eine frühe Pankreasinsuffizienz.

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 bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	21.08.2020	A
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del)	21.08.2020	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
Als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine R117H-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> oder <i>S549R</i>	23.07.2012 bzw. 28.07.2014 bzw. 16.11.2015 bzw. 09.06.2020
Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg -Tabletten bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind (hF508del).	10.10.2018
Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg -Tabletten bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T). (F508del/RF).	10.10.2018

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	F508del/MF	<i>Best Supportive Care</i>
B	F508del/F508del (bzw. hF508del)	Lumacaftor/Ivacaftor oder <u>Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor</u>

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 Unterstreichung 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 G-BA hat zum 27.02.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-257). Darin wurde unter anderem die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von IVA/TEZ/ELX (zuzüglich IVA) entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien für die jeweiligen Anwendungsgebiete bestimmt, wie nachfolgend beschrieben wird. Für das sogenannte „Spiegeldossier“ für IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) gilt die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend.

Anwendungsgebiet A (F508del/MF):

Für das Anwendungsgebiet A „Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die die auf einem Allel die F508del-Mutation tragen und auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine Minimalfunktions-Mutation (*minimal function mutation*, MF-Mutation) aufweisen“ hat der G-BA *Best Supportive Care* (BSC) als zVT bestimmt. BSC wird

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für das AWG A als zVT herangezogen. Vertex Pharmaceuticals folgt damit der vom G-BA bestimmten zVT.

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU werden erfüllt. Hierdurch sind Ivacaftor und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor als Medikamente zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Da Ivacaftor für die Kalendermonate Januar 2018 bis Dezember 2018 den Schwellenwert von 50 Mio. € Umsatz auf Basis der Apothekenverkaufspreise einschließlich Umsatzsteuer überschritten hat, entfallen für Ivacaftor die genannten Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor somit den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V.

In der Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4 A wird die vom G-BA bestimmte zVT herangezogen.

Anwendungsgebiet B (F508del/F508del):

Für das Anwendungsgebiet B „Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind“ hat der G-BA Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor als zVT bestimmt. Aus diesen beiden Optionen hat Vertex Pharmaceuticals Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor als zVT ausgewählt. Diese Wahl ist - auf der Basis einer weitgehend vergleichbaren Wirksamkeit dieser beiden Kombinationstherapien - durch eine für Tezacaftor/Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor weiter verbesserten Verträglichkeit und eines reduzierten Arzneimittelinteraktionspotentials begründet. Für IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) versus TEZ/IVA plus IVA liegt darüber hinaus direkt vergleichende RCT-Evidenz vor. Vertex Pharmaceuticals folgt mit dieser Wahl der vom G-BA bestimmten zVT.

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU werden erfüllt. Hierdurch sind Ivacaftor und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor als Medikamente zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Da Ivacaftor für die Kalendermonate Januar 2018 bis Dezember 2018 den Schwellenwert von 50 Mio. € Umsatz auf Basis der Apothekenverkaufspreise einschließlich Umsatzsteuer überschritten hat, entfallen für Ivacaftor die genannten Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor somit den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V.

In der Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4 A wird die vom G-BA bestimmte zVT herangezogen.

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 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet A

Endpunkt	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA (+IVA/TEZ/ELX) vs. Placebo
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 14,25 [12,73; 15,77], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen (Verbesserung um mind. 10 Prozentpunkte)	RR: 15,54 [7,92; 30,51], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	<18 Jahre RR: 5,80 [2,89; 11,63], p<0,001 ≥ 18 Jahre RR: 82,85 [11,70; 586,86], p<0,001	- -
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24	Hedges' g: 1,09 [0,88; 1,30], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	adj. Mittl. Änd: 0,30 [0,17; 0,43], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen	Hedges' g: -3,21 [-3,51; -2,91], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	< 18 Jahre Hedges'g: -3,56 [-4,15; -2,96], p<0,001	-
	≥ 18 Jahre Hedges'g: -3,02 [-3,37; -2,68], p<0,001	-
	männlich Hedges'g: -3,01 [-3,41; -2,61], p<0,001 weiblich Hedges'g: -3,54 [-4,00; -3,09], p<0,001	- -
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,41 [0,29; 0,59], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mind. einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,27 [0,12; 0,60], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mind. einer i.v. Antibiotika behandelungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,22 [0,11; 0,44], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR: 0,341 [0,224 - 0,518], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR: 0,251 [0,109 - 0,575], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR: 0,192 [0,094 - 0,395], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen Absolute Veränderung	adj. Mittl. Änd.: 20,23 [17,50; 22,96], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	< 18 Jahre adj. Mittl. Änd.: 15,63 [10,75; 20,51], p<0,001	-
	≥ 18 Jahre adj. Mittl. Änd.: 22,08 [18,80; 25,37], p<0,001	-
Responderanalyse (Verbesserung um mind. 4 Punkte)	RR: 3,08 [2,41; 3,93], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen Körperliches Wohlbefinden	Hedges' g: 0,96 [0,75; 1,17], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	FEV ₁ % < 70% Hedges' g: 1,11 [0,85; 1,36], p<0,001	-
	FEV ₁ % ≥ 70% Hedges' g: 0,65 [0,30; 1,00], p<0,001	-
	< 18 Jahre Hedges' g: 0,40 [0,03; 0,77], p=0,035	-
	≥ 18 Jahre Hedges' g: 1,15 [0,90; 1,40], p<0,001	-
Rollenfunktion	Hedges' g: 0,62 [0,41; 0,83], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Vitalität	Hedges' g: 1,00 [0,78; 1,22], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	FEV ₁ % < 70% Hedges' g: 1,19 [0,92; 1,47], p<0,001	-
	FEV ₁ % ≥ 70% Hedges' g: 0,55 [0,18; 0,92], p=0,004	-
Gefühlslage	Hedges' g: 0,35 [0,16; 0,55], p=0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen	Hedges' g: 0,53 [0,33; 0,73], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Körperbild	Hedges' g: 0,28 [0,09; 0,48], p=0,005	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Essstörungen	FEV ₁ % < 70%	Hedges' g: 0,42 [0,22;0,62], p<0,001 Hedges' g: 0,50 [0,26; 0,74], p<0,001	- Hinweis auf geringen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
	FEV ₁ % ≥ 70%	Hedges' g: 0,20 [-0,14; 0,54], p=0,247	-
Therapiebelastung	< 18 Jahre	Hedges' g: 0,57 [0,37; 0,77], p<0,001 Hedges' g: 0,21 [-0,16; 0,58], p=0,261	- Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,73 [0,49; 0,97], p<0,001	-
Subjektive Gesundheitseinschätzung	FEV ₁ % < 70%	Hedges' g: 1,17 [0,95; 1,39], p<0,001 Hedges' g: 1,29 [1,02; 1,56], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen -
	FEV ₁ % ≥ 70%	Hedges' g: 0,89 [0,51; 1,28], p<0,001	-
Gewichtsprobleme	FEV ₁ % < 70%	Hedges' g: 0,56 [0,35; 0,77], p<0,001 Hedges' g: 0,64 [0,39; 0,90], p<0,001	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
	FEV ₁ % ≥ 70%	Hedges' g: 0,32 [-0,05; 0,69], p=0,086 Hedges' g: -0,01 [-0,46; 0,44], P=0,980	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gastrointestinale Symptome	männlich	Hedges' g: 0,19 [-0,01; 0,38], p=0,060 Hedges' g: 0,40 [0,12; 0,67], p=0,005	Zusatznutzen nicht belegt -
	weiblich	Hedges' g: -0,01 [-0,30; 0,27], p=0,922	-
Mortalität bis Woche 24	keine Ereignisse		Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	RR: 1,00 [0,94; 1,05], p=0,858		Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 nach SOC und PT ^a PT: Influenza	RR: 4,64 [1,36; 15,91], p=0,015		Hinweis auf geringeren Nutzen
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	RR: 0,77 [0,65; 0,92], p=0,003		Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PT: Cough		RR: 0,44 [0,31; 0,63], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Rhinorrhoea		RR: 2,82 [1,13; 7,00], p=0,026	Hinweis auf geringeren Nutzen
PT: Haemoptysis		RR: 0,39 [0,20; 0,76], p=0,006	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Gastrointestinal disorders		RR: 1,34 [1,01; 1,77], p=0,040	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Alanine Aminotransferase increased	Nordamerika Europa inkl. Austr.	RR: 2,84 [1,23; 6,57], p=0,015	- ^b
		RR: 1,50 [0,55; 4,08], p=0,427	
PT: Aspartate aminotransferase increased		RR: 10,87 [1,44; 82,27], p=0,021	- ^b
PT: Blood bilirubin increased		RR: 4,73 [1,64; 13,65], p=0,004	Hinweis auf geringeren Nutzen
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Nordamerika Europa inkl. Austr.	RR: 1,58 [1,04; 2,41], p=0,034	- Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf geringeren Nutzen
		RR: 0,85 [0,47; 1,54], p=0,592	
		RR: 3,18 [1,61; 6,30], p<0,001	
SOC: General disorders and administration site conditions		RR: 0,60 [0,41; 0,88], p=0,009	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
PT: Fatigue		RR: 0,45 [0,21; 0,96], p=0,039	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	männlich	RR: 2,49 [1,12; 5,52], p=0,025	- Hinweis auf geringeren Nutzen
	weiblich	RR: 7,07 [1,65; 30,33], p=0,009	
SOC: Reproductive system and breast disorders		RR: 0,98 [0,33; 2,93], p=0,971	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Reproductive system and breast disorders		RR: 5,97 [1,35; 26,34], p=0,025	Hinweis auf geringeren Nutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24		RR: 2,10 [0,97; 4,53], p=0,058	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24		RR: 1,24 [0,66; 2,33], p=0,496	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten		NA	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte	RR: 2,74 [1,25; 6,00], p=0,012	Hinweis auf geringeren Nutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag	RR: 1,68 [0,87; 3,25], p=0,120	Zusatznutzen nicht belegt
<p>^a Der Übersichtlichkeit halber werden hier lediglich diejenigen SOC bzw. PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant war.</p> <p>^b Da die "Erhöhte Transaminasenwerte" im Rahmen eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse gesondert dargestellt und bewertet werden, erfolgt hier keine erneute Bewertung</p> <p>Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, FEV1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Endpunkt	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA (+IVA/TEZ/ELX) vs. Tezacaftor/Ivacaftor
Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 4	adj. mittl. Änd.: 10,01 [7,42; 12,61], p<0,001 < 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 14,67 [8,98; 20,36], p<0,001 ≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 8,37 [5,55; 11,18], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen - -
Morbidity: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 4	RR: 12,03 [2,37; 122,16], p=0,005	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 4	Hedges' g: 1,20 [0,79; 1,61], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4	Hedges' g: -3,53 [-4,16; -2,90], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidity: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 4 Absolute Veränderung	adj. Mittl. Änd.: 17,43 [11,85; 23,02], p<0,001 männlich adj. Mittl. Änd.: 10,41 [3,21; 17,60], p=0,006 weiblich adj. Mittl. Änd.: 22,43 [14,33; 30,53], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen - -
Responderanalyse	RR: 2,41 [1,61; 3,60], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Lebensqualität/Morbidity: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 Körperliches Wohlbefinden	Hedges' g: 0,85 [0,45; 1,25], p<0,001 männlich Hedges' g: 0,64 [0,05; 1,22], p=0,034 weiblich Hedges' g: 1,00 [0,45; 1,55], p<0,001	- Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	Hedges' g: 0,50 [0,08; 0,91], p=0,020	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vitalität		Hedges' g: 0,78 [0,35; 1,20], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen	
Gefühlslage		Hedges' g: 0,21 [-0,17; 0,59], p=0,274	Zusatznutzen nicht belegt	
Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,49 [0,10; 0,87], p=0,014	Zusatznutzen nicht belegt	
Körperbild		Hedges' g: 0,22 [-0,16; 0,60], p=0,251	Zusatznutzen nicht belegt	
Essstörungen	männlich	Hedges' g: 0,47 [0,09; 0,86], p=0,017 Hedges' g: -0,28 [-0,85; 0,30], p=0,337	- Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf geringen Zusatznutzen	
	weiblich	Hedges' g: 0,73 [0,20; 1,26], p=0,008		
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,24 [-0,14; 0,62], p=0,217	Zusatznutzen nicht belegt	
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: 0,65 [0,23; 1,07], p=0,003	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,60 [0,18; 1,02], p=0,006	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,06 [-0,32; 0,44], p=0,763	Zusatznutzen nicht belegt	
Mortalität bis Woche 4		keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4		RR: 0,92 [0,68; 1,24], p=0,576	Zusatznutzen nicht belegt	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 nach SOC und PT	SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	RR: 1,26 [0,66; 2,40], p=0,482	Zusatznutzen nicht belegt	
	PT: Cough	RR: 1,26 [0,66; 2,40], p=0,482	Zusatznutzen nicht belegt	
	SOC: Infections and infestations	RR: 0,87 [0,44; 1,73], p=0,698	Zusatznutzen nicht belegt	
	PT: Infective pulmonary exacerbations of cystic fibrosis	RR: 0,16 [0,02; 1,26], p=0,082	Zusatznutzen nicht belegt	
	SOC: Gastrointestinal disorders	RR: 0,69 [0,30; 1,57], p=0,375	Zusatznutzen nicht belegt	
	SOC: Nervous system disorders	RR: 0,95 [0,29; 3,08], p=0,926	Zusatznutzen nicht belegt	
	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4		NA	Zusatznutzen nicht belegt
	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4		RR: 1,89 [0,18; 20,23], p=0,598	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten	keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte	RR: 1,89 [0,18; 20,23], p=0,598	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag	RR: 0,95 [0,14; 6,47], p=0,954	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: infektiöse pulmonale Exazerbation	RR: 0,16 [0,02; 1,26], p=0,082	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, FEV1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für AWG B werden die Ergebnisse einer weiteren randomisierten klinischen Phase 3b Studie (RCT) von hoher Qualität werden noch 2020 erwartet (VX18-445-109), die einen weiteren direkten Vergleich zwischen IVA (+IVA/TEZ/ELX) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie TEZ/IVA (plus IVA) ermöglichen - und dies über einen Zeitraum von 24 Wochen.

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	F508del/MF	ja
B	F508del/F508del (bzw. hF508del)	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)

Anwendungsgebiet A: Patienten mit zystischer Fibrose \geq 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 1-7 für die patientenrelevanten Endpunkte erläutert, die einen Zusatznutzen belegen.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV₁% zu Woche 24. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auch als klinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 24 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo bezüglich FEV₁% liegen bei 14,25 % und sind statistisch signifikant. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo ist vom Patienten wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in der Bewältigung seines Alltags. Dies wird auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt). Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keine der elf für diesen primären Endpunkt geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des FEV₁% wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für den Schwellenwert von 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten, statistisch signifikanten Effekt (relatives Risiko von 15,54) eine Überlegenheit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus der zVT BSC. Dieses Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 10 % wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Hinsichtlich der Responderanalyse lag von den vier geprüften Subgruppenfaktoren lediglich ein Beleg auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters vor. Die konkreten Ergebnisse sind in beiden Strata (< 18 Jahre bzw. ≥ 18 Jahre) statistisch signifikant und unterscheiden sich in ihrem Ausmaß dahingehend, dass sich der in der gesamten Studienpopulation sehr ausgeprägte Effekt zwischen den Strata unterscheidet. Durch die Dichotomisierung des Alters ist das Ergebnis insofern plausibel, dass die jüngeren Patienten aufgrund einer noch geringeren Vorschädigung die etwas geringere Verbesserung im Vergleich zu erwachsenen Patienten zeigen. Insgesamt kann dies als gleichgerichteter Effekt interpretiert werden, auch deshalb, da die Effektgröße bereits bei den Patienten < 18 Jahre einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt und diese Einschätzung damit für die Erwachsenen ohnehin nicht weiter gesteigert werden kann. Dies berechtigt zur Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (damit über insgesamt 48 Wochen) stabil bleibt. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine nahezu ideale Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁%)** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer hochwertigen RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI und mittlere Veränderung des BMI z-Scores bei Patienten von 12 bis 20 Jahren

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des BMI zu Woche 24. Außerdem wurde für Patienten bis zum 20. Lebensjahr separat der BMI z-Score ausgewertet, da in dieser Altersgruppe (12 bis 20 Jahre) der BMI z-Score eine anerkannte Vergleichsbasis für den Ernährungszustand ist.

Die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 24 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo bezüglich des BMI liegen bei reichlich 1 kg/m² und sind statistisch signifikant. Für die Patienten von 12 bis 20 Jahren zeigt sich auch im BMI z-Score eine statistisch signifikante Erhöhung unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo, die zeigt, dass sich diese Patienten im Mittel von Untergewichtigkeit auf ein Normalgewicht entwickelt haben. Diese Effekte spiegeln sich auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten wider (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt). Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt jeweils für keine der vier für diese beiden Endpunkte geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des BMI bzw. des BMI z-Scores bei den Patienten im Alter von 12 bis 20 Jahren begründet damit einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich BMI bzw. BMI z-Score (damit über insgesamt 48 Wochen) noch geringfügig weiter ansteigt. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt BMI bzw. BMI z-Score** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es ist für diese Gesamtschau zu beachten, dass die Subpopulation der Patienten von 12 bis 20 Jahren im dargestellten Gesamteffekt bezüglich des absoluten BMI mit enthalten ist. Dieser Gesamteffekt hinsichtlich des BMI begründet einen **erheblichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer hochwertigen RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des zu Woche 24 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo liegen bei -41,8 mmol/l und sind statistisch signifikant. Die Schweißchlorid-Konzentration fällt in den diagnostischen Grenzbereich. Hedges' g für diesen Effekt beträgt im Mittel -3,21 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Diese sehr deutliche Änderung des unmittelbar mit der Krankheitsursache verbundenen Parameters wird ausschließlich unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) als kausaler Therapie erreicht; unter Placebo ergibt sich über 24 Wochen keine statistisch signifikante mittlere Änderung des für alle Patienten in der Studie zu Baseline hohen Schweißchloridwerts. Dieser sehr ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der sich folgerichtig in mehreren Morbiditätsendpunkten und Endpunkten der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen CFTR-Modulators Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für zwei der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor: bezüglich des Alters und des Geschlechts. Es zeigt sich jedoch lediglich ein numerischer Unterschied des Behandlungseffektes zwischen den jeweiligen Strata, so dass bezüglich beider Faktoren von einer Gleichgerichtetheit des Effekts ausgegangen werden kann.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich der Schweißchlorid-Konzentration (damit über insgesamt 48 Wochen) noch geringfügig weiter ansteigt. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Schweißchlorid-Konzentration** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer hochwertigen RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

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

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell und speziell im Patientenkollektiv dieses Anwendungsgebietes A eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende, in der Regel sehr belastende und risikoreiche Komplikation. Diese gelten als im Krankheitsverlauf wegen der Besiedelung mit aggressiven und oft antibiotikaresistenten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erregern zunehmend schwer zu behandelnd und darüber hinaus per se die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung negativ beeinflussend. Die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ist daher ein bedeutendes Behandlungsziel.

Analysiert wurde im hier vorliegenden Modul 4 A die Zahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „pulmonale Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in jeder der drei Kategorien.

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen (d.h. unabhängig vom Schweregrad der Exazerbation) ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion der Anzahl der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko betrug 0,41 und ist statistisch signifikant. Diese sehr deutliche Senkung des Exazerbationsrisikos von patientenrelevanten Ereignissen, die nicht per se in ihrer Gesamtheit schwerwiegende Ereignisse sind, rechtfertigt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zur Illustration soll hervorgehoben werden, dass weniger als die Hälfte der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) eine pulmonale Exazerbation erlitten haben.

Mit einem HR von 0,34 (statistisch signifikant) belegt auch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer ersten pulmonalen Exazerbation eindrucklich, dass das zeitbezogene Risiko für ein solches Ereignis unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf ein Drittel des Wertes unter Placebo (+ BSC) gesenkt werden konnte. Zur Illustration dieses Behandlungseffektes kann herangezogen werden, dass über 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ca. 84 % der Patienten keinerlei pulmonale Exazerbation erlitten haben, während es unter Placebo nur ca. 63 % waren. Dieses Ergebnis ist damit von vergleichbarer Größe wie das zuvor dargestellte zur Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation und stützt somit das Vorliegen eines beträchtlichen Zusatznutzens.

Hinsichtlich sowohl der Häufigkeit des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation, als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation traten jeweils für keinen der vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation auf. Daher sind die Ergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet A interpretierbar.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen (d.h. über insgesamt 48 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichte Ereignisrate jedweder pulmonalen Exazerbation pro Jahr noch einmal weiter gesenkt werden konnte (0,32 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,37 in VX17-445-102). Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen numerisch eine sogar gegenüber den Ergebnissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)

in der RCT merklich verbesserte Ereignisrate/Jahr (0,27 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,37 aus Studie VX17-445-102). Durch die unterschiedlichen Behandlungsdauern ist für die Beurteilung der Häufigkeiten pulmonaler Exazerbationen die Ereignisrate/Jahr das adäquate Vergleichsmaß. Die Ergebnisse der Studie VX17-445-105 stellen somit eine Bestätigung der in der Zulassungsstudie gezeigten Verringerungen der Rate pulmonaler Exazerbationen dar.

Insgesamt liegt mit der Senkung der **Anzahl der Patienten, die mindestens eine pulmonale Exazerbation** erleiden und der Verlängerung der **Zeit bis zum ersten Auftreten** eines solchen Ereignisses für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

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

Pulmonale Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führen, stellen extrem schwere, für den Patienten belastende und seine Prognose besonders schwer beeinflussende Ereignisse dar, die darüber hinaus auch mit der größten Implikation für das Gesundheitssystem verknüpft sind. Diese Einstufung hat der G-BA im Indikationsgebiet bisher stets geteilt.

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion der Anzahl der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko beträgt 0,27 und ist statistisch signifikant. Diese deutliche Senkung des Hospitalisierungsrisikos wegen einer pulmonalen Exazerbation unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo entspricht einem erheblichen Zusatznutzen. Zur Illustration soll hervorgehoben werden, dass nur ca. ein Viertel der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) wegen einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert werden mussten.

Mit einem HR von 0,25 (statistisch signifikant) belegt auch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer ersten pulmonalen Exazerbation eindrucklich, dass das zeitbezogene Risiko für ein solches Ereignis unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf ein Viertel des Wertes unter Placebo gesenkt werden konnte. Zur Illustration dieses Behandlungseffektes kann herangezogen werden, dass über 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) für ca. 96 % der Patienten keinerlei Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation notwendig wurde, während es unter Placebo nur für ca. 87 % nicht der Fall war. Dieses Ergebnis ist damit von vergleichbarer Größe wie das zuvor dargestellte zur Anzahl der Patienten mit einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation und stützt somit das Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens bezüglich dieser schwerwiegenden Komplikationen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich sowohl der Häufigkeit des Auftretens von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation traten jeweils für keinen der vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation auf. Daher sind die Ergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet A interpretierbar.

Für die Verlängerungsstudie VX17-445-105 wurde nur die Ereignisrate/Jahr für den kombinierten Endpunkt „Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung oder i.v. Antibiotikagabe“ analysiert. Es werden dadurch alle besonders schweren pulmonalen Exazerbationen zusammengefasst. Es hat sich im Ergebnis gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen (d.h. über insgesamt 48 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichte Ereignisrate/Jahr im kombinierten Exazerbationsendpunkt gleich geblieben ist (0,08 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 in VX17-445-102). Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine gegenüber den Ergebnissen in der RCT im Rahmen der statistischen Unsicherheit weitgehend vergleichbare Ereignisrate/Jahr (0,11 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 aus Studie VX17-445-102). Durch die unterschiedlichen Behandlungsdauern ist für die Beurteilung der Häufigkeiten pulmonaler Exazerbationen die Ereignisrate/Jahr das adäquate Vergleichsmaß. Die Ergebnisse der Studie VX17-445-105 stellen somit eine Bestätigung der in Studie VX17-445-102 gezeigten Verringerungen der Rate schwerer pulmonaler Exazerbationen dar.

Insgesamt liegt mit der Senkung der **Anzahl der Patienten, mit mindestens einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation** und der Verlängerung der **Zeit bis zum ersten Auftreten** eines solchen Ereignisses für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation in 24 Wochen sowie Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation

Pulmonale Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandelt werden müssen, stellen schwere, für den Patienten belastende und seine Prognose schwer beeinflussende Ereignisse dar. Diese Einstufung hat der G-BA im Indikationsgebiet in der Vergangenheit geteilt.

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion der Anzahl der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko beträgt 0,22 und ist statistisch signifikant. Diese deutliche Senkung des Risikos für das Auftreten einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

pulmonalen Exazerbation unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo entspricht einem erheblichen Zusatznutzen. Zur Illustration soll hervorgehoben werden, dass die Anzahl der Patienten, die unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wegen einer pulmonalen Exazerbation mit i.v. Antibiotika behandelt werden mussten, im Vergleich zu Placebo weniger als ein Viertel betrug.

Mit einem HR von 0,19 (statistisch signifikant) belegt auch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer ersten pulmonalen Exazerbation eindrücklich, dass das zeitbezogene Risiko für ein solches Ereignis unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf ein Fünftel des Wertes unter Placebo gesenkt werden konnte. Zur Illustration dieses Behandlungseffektes kann herangezogen werden, dass über 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) für ca. 95 % der Patienten keine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auftrat, während es unter Placebo nur für ca. 79 % nicht der Fall war. Dieses Ergebnis ist damit von vergleichbarer Größe wie der zuvor dargestellte Effekt der Anzahl der Patienten mit einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation. Somit stützt es das Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens bezüglich dieser schwerwiegenden Komplikationen.

Hinsichtlich sowohl der Häufigkeit des Auftretens von mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten lagen jeweils für keinen der vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation vor. Daher sind die Ergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet A interpretierbar.

Für die Verlängerungsstudie VX17-445-105 wurde nur die Ereignisrate/Jahr für den kombinierten Endpunkt „Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung oder i.v. Antibiotikagabe“ analysiert. Es werden dadurch alle besonders schweren pulmonalen Exazerbationen zusammengefasst. Es hat sich im Ergebnis gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen (d.h. über insgesamt 48 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichte Ereignisrate/Jahr im kombinierten Exazerbationsendpunkt gleich geblieben ist (0,08 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 in VX17-445-102). Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine gegenüber den Ergebnissen in der RCT im Rahmen der statistischen Unsicherheit weitgehend vergleichbare Ereignisrate/Jahr (0,11 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 aus Studie VX17-445-102). Durch die unterschiedlichen Behandlungsdauern ist für die Beurteilung der Häufigkeiten pulmonaler Exazerbationen die Ereignisrate/Jahr das adäquate Vergleichsmaß. Die Ergebnisse der Studie VX17-445-105 stellen somit eine Bestätigung der in der Zulassungsstudie gezeigten Verringerungen der Rate schwerer pulmonaler Exazerbationen dar.

Insgesamt liegt mit der Senkung der **Anzahl der Patienten, mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation** und der Verlängerung der **Zeit bis zum ersten Auftreten** eines solchen Ereignisses für Ivacaftor (zuzüglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

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

Für die Domäne „Atmungssystem“ des validierten Lebensqualitäts-Scores CFQ-R wurde eine sehr deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo über 24 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um ca. 20 Punkte (bei einem Skalenumfang von 100 Punkten) vor. Angesichts einer zu Baseline sehr deutlich eingeschränkten Lebensqualität hinsichtlich dieses für die Alltagsbewältigung der Patienten äußerst relevanten Atemwegs-Scores liegt damit eine im Indikationsgebiet bisher nie gezeigte Größe der Verbesserung in der Selbsteinschätzung des Patienten vor. Dieses Ausmaß entspricht einem erheblichen Zusatznutzen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ergeben sich von den vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation nur hinsichtlich des Alters. Jedoch sind die sich nur numerisch unterscheidenden und jeweils statistisch signifikanten sehr ausgeprägten Verbesserungen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) als gleichgerichtet einzuschätzen. Daher sind die o.g. positiven Behandlungseffekte, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen, auf dem Niveau der gesamten Studie und damit für das gesamte Anwendungsgebiet A zu interpretieren.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine minimale klinisch bedeutsame Differenz (*minimal clinically important difference*, MCID) etabliert und validiert worden. Die Analyse des so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 3,08 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Hinsichtlich des Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet A ist das Ausmaß des unter für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) häufigeren Response so groß (76% der Patienten unter für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichen einen Response im Vergleich zu nur 26 % unter Placebo), dass dadurch ein erheblicher Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität belegt ist.

Hinsichtlich der untersuchten Subgruppenfaktoren ergaben sich keine Belege auf Effektmodifikation für die Responderanalyse. Dies belegt einen deutlichen Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation.

In der Verlängerungsstudie VX17-445-105 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über die weitere Behandlung für 24 Wochen mit Ivacaftor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) praktisch konstant und damit stabil über 48 Wochen Behandlungsdauer. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine erhebliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

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

In fünf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo vor. Für die Dimensionen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, und „subjektive Gesundheitseinschätzungen“ ist das Ausmaß hinsichtlich Hedges' g so groß, dass eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität belegt wird. Für die Dimensionen „Rollenfunktion“ und „soziale Einschränkungen“ ist das Ausmaß für eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität gegeben. Für diese fünf Domänen teilweise aufgetretenen Beleg auf Effektmodifikation zeigten keinen qualitativen sondern jeweils nur numerische Unterschiede bei durchgehend vorliegender statistischer Signifikanz, so dass von gleichgerichteten Effekten ausgegangen werden kann und somit die Aussagen für das gesamte Anwendungsgebiet A zutreffen.

Für drei weitere nicht-respiratorische Domänen lagen bei ebenfalls für die Gesamtpopulation vorliegenden statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo vor. Dies betrifft die Dimensionen „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „Gewichtsprobleme“. Für diese drei Dimensionen lagen jedoch Belege auf Effektmodifikation vor, die die Einschätzung als gleichgerichtete Effekte nicht rechtfertigten.

So ergab sich im Detail ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Dimension „Essstörungen“ in der Gruppe der Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von < 70 %, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

In der Dimension „Therapiebelastung“ ergibt sich im Detail ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Gruppe der Patienten ≥ 18 Jahre, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Dimension „Gewichtsprobleme“ ergaben sich im Detail statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in den Gruppen der Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von < 70 % sowie in der Subgruppe der Patienten \geq 18 Jahre, die jeweils in beiden genannten Subgruppen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergeben.

In der Gesamtschau dieser multidimensionalen (bezüglich von acht der elf nicht-respiratorischen Domänen aufgetretenen) statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo liegt eine erhebliche **Verbesserung der Lebensqualität bezüglich nicht-respiratorischer Dimensionen** vor. Die Gesamtheit der Belege stellt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, die als **erheblicher Zusatznutzen** einzustufen ist. Auf der Basis einer hochwertigen RCT ist dieser als Hinweis einzustufen.

Mortalität

Es trat in der Studie VX17-445-102 kein Todesfall im Studienverlauf auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen für die Mortalität erforderlich. Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4 von Modul 4 A). Aus dem bezüglich der Lungenfunktion gezeigten erheblichen Zusatznutzen (im Zusammenhang auch mit den positiven Effekten bezüglich des BMI) werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Kohorte der CF-Patienten in Deutschland zeigen.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erwies sich insgesamt als gut verträgliche Therapie, mit einer Gesamthäufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse auf Placebo-Niveau (d.h. genau genommen Placebo + BSC, wobei jedoch BSC auch Bestandteil der zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie ist).

Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) stimmt mit der zVT vollkommen überein (RR = 1,00). Auch bezüglich schwerer unerwünschter Ereignisse (Ereignisse vom Grad 3 oder 4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und Placebo. Bei den unerwünschten Ereignissen vom Grad

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3 oder 4 ergibt sich eine numerisch höhere Rate an Patienten mit diesen Ereignissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor). Absolut gesehen sind jedoch nur ca. 9 % der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu 4,5 % unter Placebo davon betroffen und der Unterschied (relatives Risiko) ist nicht statistisch signifikant. Damit ist in der Gesamtschau hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit kein Zusatznutzen als belegt anzusehen.

In der laut Dossievorlage geforderten Detailbetrachtung für alle unerwünschten Ereignisse (d.h. unabhängig vom Schweregrad) ergeben sich hinsichtlich einzelner *System Organ Classes* (SOC's) und *Preferred Terms* (PT's) nach MedDRA Unterschiede zwischen Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und Placebo, die statistisch signifikant sind, wobei Effekte zugunsten und zuungunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auftreten.

Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens jedweder unerwünschter Ereignisse zugunsten Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo liegen für die SOC's „*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*“ und „*General disorders and administration site conditions*“ vor, sowie innerhalb dieser beiden SOC's für die PT's Husten, Bluthusten, und Müdigkeit/Abgeschlagenheit. Bezüglich der genannten Kategorien liegt jeweils statistische Signifikanz vor.

Unterschiede im Sinne von häufigeren unerwünschten Ereignissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo treten für die SOC's „*Gastrointestinal disorders*“, „*Skin and subcutaneous tissue disorders*“, „*Injury, poisoning and procedural complications*“ sowie „*Reproductive system and breast disorders*“ auf. Außerdem traten unerwünschte Ereignisse unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) statistisch signifikant für die PT's Influenza, Rhinorrhoea, Erhöhungen der Alaninaminotransferase, der Aspartataminotransferase und des Bilirubins auf.

In Übereinstimmung mit den zuvor genannten Detailergebnissen zu Erhöhungen der Transaminasen ergab sich auch bei der unerwünschten Ereigniskategorie „erhöhte Transaminasenwerte“ ein statistisch signifikant höheres Auftreten dieser Ereignisse unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Dies stellt damit kein unabhängiges Ergebnis dar, jedoch handelt es sich dabei um die *a priori* geplante Analyse dieser Ereignisse. Für die zweite untersuchte Kategorie an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse „Hautausschlag“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Insgesamt kann zur Interpretation der Relevanz dieser Ergebnisse festgestellt werden, dass es sich bei den identifizierten unerwünschten Ereignissen in der Detailbetrachtung nach SOC's und PT's um überwiegend leichte bis mäßige Schweregrade handelt, diese auch nur sehr selten als in möglicher Beziehung zur Prüfmedikation eingestuft wurden. Ebenso führten die genannten Ereignisse in ihrer Gesamtheit nur bei einem einzigen Patienten zum Abbruch der Studie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gepoolte Auswertung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse über insgesamt 48 Wochen Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie VX17-445-105 (gepoolt bezüglich der Patienten aus der zum hiesigen Anwendungsgebiet A, aber auch der zum Anwendungsgebiet B gehörigen Patienten der Vorgängerstudien VX17-445-102 bzw. VX17-445-103) ergab keine neuen Signale bezüglich der Art aufgetretener unerwünschter Ereignisse und generell war deren Häufigkeit in Relation zu der verdoppelten Behandlungsdauer nicht höher, als in der Studie VX17-445-102. Somit erweist sich die Datenlage zur Sicherheit/Verträglichkeit auch bei Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 48 Wochen als stabil.

Vor dem Hintergrund der generell sehr guten Vergleichbarkeit bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit in allen bewertungsrelevanten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse soll in der Gesamtschau keiner dieser Detaileffekte (zugunsten oder zuungunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)) im Sinne eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens interpretiert werden. Insgesamt liegt für die Sicherheit/Verträglichkeit kein Nachweis eines Zusatznutzens vor.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens für Anwendungsgebiet A:

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (FEV₁%, BMI und pulmonale Exazerbationen) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und acht weiterer Domänen) bei Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein mit Placebo vergleichbares Profil für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vor. In der Gesamtschau ist kein Zusatznutzen bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit als belegt anzusehen.

Summarisch wird in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis fast ausschließlich für das Gesamtkollektiv der **Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet A** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **BSC (Best Supportive Care)** als **erheblich** eingestuft.

Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX17-445-102 Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo (beides jeweils zuzüglich BSC) konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials herangezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX17-445-105 zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei verlängerter Behandlung (über insgesamt 48 Wochen) ableitbar.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber BSC im direkten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **erheblichen Zusatznutzen für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)** im Vergleich zur zVT niederschlägt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Über 90 % der in die Bewertung der direkt vergleichenden RCT-Evidenz eingegangenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Anwendungsgebiet A auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

Anwendungsgebiet B: Patienten mit zystischer Fibrose \geq 12 Jahre, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

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

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV₁% zu Woche 4. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auch als klinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 4 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich FEV₁% liegen bei 10 % und sind statistisch signifikant. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) im Vergleich zu Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ist vom Patienten wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in der Belastbarkeit und in der Bewältigung des Alltags. Dies wird auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt nur für einen der elf für diesen primären Endpunkt geprüften Subgruppen-Faktoren vor; für den Faktor Alter. Es lagen für die erwachsenen Patienten numerisch etwas geringere Verbesserungen vor als für Jugendliche. Die Ergebnisse in beiden Subgruppen sind statistisch signifikant. Zu beachten ist, dass auch die Baselinewerte bezüglich des FEV₁% zwischen den Strata nicht sehr gut vergleichbar waren (die erwachsenen Patienten hatten bereits mit einem um 10 Prozentpunkte niedrigeren FEV₁% eine merklich fortgeschrittene Einschränkung ihrer Lungenfunktion im Vergleich zu den Jugendlichen). Daher kann hier von einer Gleichgerichtetheit des Effektes ausgegangen werden.

Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des FEV₁% wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für den Schwellenwert von 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten, statistisch signifikanten, Effekt (relatives Risiko von 12,03) eine Überlegenheit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus der zVT Tezacaftor/Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor. Dieses Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 10 % wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Hinsichtlich der Responderanalyse lag von den vier geprüften Subgruppenfaktoren kein Beleg auf eine Effektmodifikation vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über maximal 36 Wochen der nach 4 Wochen erreichte Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (damit über insgesamt 40 Wochen) stabil bleibt bzw. noch geringfügig weiter angestiegen ist. Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine nahezu ideale Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-103 über 4 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁%)** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer hochwertigen RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des BMI zu Woche 4. Die mittlere absolute Veränderung (zu Woche 4 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich des BMI liegt bei reichlich 0,6 kg/m² und ist statistisch signifikant. Diese Effekte spiegeln sich auch durch eine Verbesserung in mehreren Domänen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt) wider. Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des BMI begründet damit einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über maximal 36 Wochen der nach 4 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich BMI (damit über insgesamt maximal 40 Wochen) noch weiter ansteigt (ein Zugewinn im BMI um im Mittel 1,3 kg/m²). Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 36 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit zu den mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) weiterbehandelten Patienten.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt BMI** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Dieser Gesamteffekt hinsichtlich des BMI begründet einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer hochwertigen RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 4 Wochen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 4 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung zu Woche 4 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegen bei -45,1 mmol/l und sind statistisch signifikant. Hedges' g für diesen Effekt beträgt im Mittel -3,53 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Dieser sehr ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der sich folgerichtig in mehreren Morbiditätsendpunkten und Endpunkten der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen CFTR-Modulators Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über maximal 24 Wochen der nach 4 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich der Schweißchlorid-Konzentration (damit über insgesamt 28 Wochen) noch geringfügig weiter ansteigt. Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor-(zuzüglich Ivacaftor) Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-103 über 4 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Schweißchlorid-Konzentration** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer hochwertigen RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

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

Für die Domäne „Atmungssystem“ des validierten Lebensqualitäts-Scores CFQ-R wurde eine sehr deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor über 4 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um 17,4 Scorepunkte vor. Angesichts einer zu Baseline sehr deutlich eingeschränkten Lebensqualität hinsichtlich dieses für die Alltagsbewältigung der Patienten äußerst relevanten Atemwegs-Scores liegt damit eine im Indikationsgebiet bisher nie gezeigte Größe der Verbesserung in der Selbsteinschätzung des Patienten vor. Dieses Ausmaß entspricht einem erheblichen Zusatznutzen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ergeben sich von den vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation nur hinsichtlich des Geschlechts. Jedoch sind die sich nur numerisch unterscheidenden und jeweils statistisch signifikanten sehr ausgeprägten Verbesserungen unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) als gleichgerichtet einzuschätzen. Diese Einschätzung beruht auch auf der (oben dargestellten Betrachtung) deutlichen, zufallsbedingten Unausgewogenheit des Scores für CFQ-R „Atemwegssystem“ zwischen den Geschlechtern bei Baseline. Daher sind die o.g. positiven Behandlungseffekte, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen, auf dem Niveau der gesamten Studie und damit für das gesamte Anwendungsgebiet B zu interpretieren.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine MCID etabliert und validiert worden. Die Analyse der so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 2,41 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Hinsichtlich der Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet B ist das Ausmaß des unter für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) häufigeren Response so groß (76 % der Patienten unter für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichen eine Response im Vergleich zu nur 32 % unter Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)), dass dadurch ein erheblicher Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität belegt ist.

Hinsichtlich der untersuchten Subgruppenfaktoren ergaben sich keine Belege auf Effektmodifikation für die Responderanalyse. Dies belegt einen deutlichen Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation.

In der Verlängerungsstudie VX17-445-105 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über die weitere Behandlung für 24 Wochen mit für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) praktisch konstant und damit stabil über 28 Wochen Behandlungsdauer. Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-103 über 4 Wochen.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine erhebliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

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

In drei nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vor. Für die Dimension „Vitalität“ ist das Ausmaß hinsichtlich Hedges‘ g so groß, dass eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität belegt wird. Für die Dimensionen „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Gewichtsprobleme“ ist das Ausmaß für eine relevante Verbesserung der Lebensqualität gegeben.

Für diese drei Domänen ist jeweils kein Beleg auf Effektmodifikation aufgetreten. Die Aussagen zum Zusatznutzen treffen für das gesamte Anwendungsgebiet B zu.

Für zwei weitere nicht-respiratorische Domänen lagen bei ebenfalls für die Gesamtpopulation vorliegenden statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Dies betrifft die Dimensionen „Körperliches Wohlbefinden“ und „Essstörungen“. Für diese beiden Dimensionen lagen jedoch Belege auf Effektmodifikation vor, die die Einschätzung als gleichgerichtete Effekte nicht rechtfertigten.

So ergab sich im Detail ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Dimension „körperliches Wohlbefinden“ in der Gruppe der weiblichen Patienten, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt. In der Dimension „Essstörungen“ ergab sich im Detail ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Gruppe der weiblichen Patienten, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

In der Gesamtschau dieser multidimensionalen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegt eine bedeutsame **Verbesserung der Lebensqualität bezüglich nicht-respiratorischer Dimensionen** bereits nach 4 Wochen Behandlung vor. Die Gesamtheit der Belege stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, die als **beträchtlicher Zusatznutzen** einzustufen ist. Auf der Basis einer hochwertigen RCT ist dieser als Hinweis einzustufen.

Mortalität

Es trat in der Studie VX17-445-103 kein Todesfall im Studienverlauf auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen für die Mortalität erforderlich. Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4 von Modul 4 B). Aus dem bezüglich der Lungenfunktion gezeigten erheblichen Zusatznutzen (im Zusammenhang auch mit den positiven Effekten bezüglich des BMI) werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Kohorte der CF-Patienten in Deutschland zeigen.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erwies sich insgesamt als sehr gut verträgliche Therapie, mit einer Gesamthäufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse auf Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Niveau (+ BSC, wobei jedoch BSC auch Bestandteil der zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie ist).

Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) stimmt mit der zVT weitgehend überein, wobei unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) etwas weniger Patienten unerwünschte Ereignisse hatten (RR = 0,92). Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Bei der Detailanalyse aller unerwünschten Ereignisse (d.h. unabhängig vom Schweregrad) nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) nach MedDRA ergaben sich keinerlei auffällige oder statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Ereignissen zum PT „infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF“ gibt es einen deutlichen Trend zu selteneren Ereignissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (RR = 0,16). Angesichts der kleinen Fallzahl in der Studie und der insgesamt seltenen Ereignisse dieses PT erreicht dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz. Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF stellen gleichzeitig eine Kategorie „unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse“ dar. Folglich liegt für dieses unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse kein Beleg für einen Zusatznutzen vor.

Schwere unerwünschte Ereignisse (Ereignisse vom Grad 3 oder 4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten extrem selten in der gesamten Studie auf. Es gibt keinen relevanten Unterschied für diese Kategorien zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zusätzlich vorgelegten Analysen für die Gesamtraten aller Kategorien unerwünschter Ereignisse ohne Berücksichtigung von infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF – die laut Beratung des G-BA als krankheitsbezogene Ereignisse betrachtet werden sollen – ergibt eine nur minimal und irrelevant andere numerische Basis. In der Interpretation bleibt bestehen, dass es zwischen den Behandlungsgruppen keine interpretierbaren Unterschiede gibt und ein Zusatznutzen daher nicht belegt ist.

Auch bezüglich der beiden noch nicht erwähnten Kategorien unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse „erhöhte Transaminasenwerte“ und „Hautausschlag“ liegen sehr wenige Ereignisse insgesamt vor und es gibt auch keinen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch daraus lässt sich also kein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich bei einer verlängerten Behandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über eine mittlere Gesamtbehandlungsdauer von ca. 54 Wochen gezeigt, dass die nach 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) für die Patienten im Anwendungsgebiet A erreichte Ereignisrate jedweder pulmonalen Exazerbation pro Jahr exakt auch für die Patienten im Anwendungsgebiet B erreicht wurde (0,30 in der Studie VX17-445-105 für die Patienten aus VX17-445-103). Für die Studie VX17-445-103 selbst liegt diese Angabe der Ereignisrate/Jahr nicht vor, da die Häufigkeiten nur über die Meldung unerwünschter Ereignisse berichtet wurden. Durch die unterschiedlichen Behandlungsdauern ist für die Beurteilung der Häufigkeiten pulmonaler Exazerbationen die Ereignisrate/Jahr das adäquate Vergleichsmaß. Die Ergebnisse der Studie VX17-445-105 stellen somit eine Bestätigung der in der Studie VX17-445-103 gezeigten Verringerungen der Rate pulmonaler Exazerbationen dar. Die Ereignisraten/Jahr für mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbationen und für Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, die sich bei der Weiterbehandlung der Patienten der Studie VX17-445-103 in der Studie VX17-445-105 ergaben, liegen mit jeweils 0,06 Ereignissen/Jahr noch einmal deutlich unter den im Anwendungsgebiet A oder in früheren Studien im Indikationsgebiet erreichten Werten.

Die gepoolte Auswertung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse über insgesamt 48 Wochen Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie VX17-445-105 (gepoolt bezüglich der Patienten aus der zum hiesigen Anwendungsgebiet A, aber auch der zum Anwendungsgebiet B gehörigen Patienten der Vorgängerstudien VX17-445-102 bzw. VX17-445-103) ergab keine neuen Signale bezüglich der Art aufgetretener unerwünschter Ereignisse und generell war deren Häufigkeit in Relation zu der verdoppelten Behandlungsdauer nicht höher, als in der Studie VX17-445-103. Somit erweist sich die Datenlage zur Sicherheit/Verträglichkeit auch bei Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 48 Wochen als stabil.

Vor dem Hintergrund der generell sehr guten Vergleichbarkeit bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit in allen bewertungsrelevanten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und keinerlei negativen Effekten liegt unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor zusammenfassend **kein Beleg für einen Zusatznutzen** hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit** vor.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens für Anwendungsgebiet B:

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (FEV₁% und BMI) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und fünf weiterer Domänen) bei Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ivacaftor) (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. In der Gesamtschau ist kein Zusatznutzen bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit als belegt anzusehen.

Summarisch wird in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv der **Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet B** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als **erheblich** eingestuft.

Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX17-445-103, die Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersuchte, konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials herangezogen werden.

Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX17-445-105 zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei verlängerter Behandlung (über insgesamt maximal 40 Wochen) ableitbar.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **erheblichen Zusatznutzen für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)** im Vergleich zur zVT niederschlägt.

Auch sei bemerkt, dass Ergebnisse einer weiteren RCT (VX18-445-109) in Kürze erwartet werden, die einen weiteren direkten Vergleich zwischen Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie über einen Zeitraum von 24 Wochen ermöglichen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Über 90 % der in die Bewertung der direkt vergleichenden RCT-Evidenz eingegangenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Anwendungsgebiet B 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)

Die Symptome der CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp. Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge. In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose. In Deutschland lag gemäß einer aktuellen Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers von 2018 bei CF-Patienten insgesamt das mediane Alter im Todesfall bei 33 Jahren.

Die jeweiligen Charakteristika der verschiedenen Mutationstypen werden im Folgenden gemäß ihrer Aufteilung in die Anwendungsgebiete zusammenfassend beschrieben.

Anwendungsgebiet A (F508del/MF):

Entsprechend der MF-Mutationsdefinition (Klasse I-Mutationen oder andere Mutationen, die mit hoher Schweißchlorid-Konzentration bzw. hoher Prävalenz exokriner Pankreasinsuffizienz einhergehen) gehören die Patienten in diesem Anwendungsgebiet zu den Patienten mit generell schwerem Krankheitsverlauf. In zwei neueren Arbeiten wurde gezeigt, dass F508del/MF Patienten hinsichtlich des Abfalls der Lungenfunktion (FEV₁%) über die Krankheitsdauer sehr gut mit den hF508del Patienten (AWG B), die ebenfalls generell einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, vergleichbar sind. Ebenfalls wurde gezeigt, dass Patienten mit Klasse I-Mutationen bezüglich der Prävalenz der Pankreasinsuffizienz und des Mekoneumileus jeweils die höchsten Scores aufweisen. Dementsprechend sind diese Patienten – in Folge ihrer minimalen CFTR-Funktion - mit einem schweren klinischen Phänotyp assoziiert. Eine Untersuchung der Krankheitslast dieser Patientenpopulation basierend auf den Daten des amerikanischen CF-Registers 2017 zeigte eindrucksvoll die Häufigkeit der Ko-Morbiditäten dieser Patienten: nahezu alle F508del/MF-Patienten ab 12 Jahren sind pankreasinsuffizient (>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

97 %), über ein Viertel (26,5 %) hatte zwei oder mehr pulmonale Exazerbationen im Berichtsjahr und fast ein Viertel (23,9 %) litten unter Depressionen.

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe IVA (plus IVA/TEZ/ELX) im hier relevanten Anwendungsgebiet A angezeigt zur Behandlung von CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine MF-Mutationen auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens aufweisen. Innerhalb des Anwendungsgebietes A bestehen keine weiteren Beschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen.

Anwendungsgebiet B (F508del/F508del):

Bei hF508del 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 Chloridionenkonzentrationen im Schweiß und eine dynamischere Krankheitsprogression als Patienten mit einer weniger beeinträchtigenden Mutation. Klinisch leiden diese Patienten unter einer schlechten körperlichen Entwicklung, rezidivierenden Atemwegsinfektionen; sie haben schlechte Lungenfunktionswerte und entwickeln eine frühe Pankreasinsuffizienz.

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe IVA (plus IVA/TEZ/ELX) im hier relevanten Anwendungsgebiet B angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Im Anwendungsgebiet B besteht die Zielpopulation aus den Patienten, die auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens ebenfalls eine F508del-Mutation aufweisen, die also homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (hF508del). Für diese Patienten bestehen beim bestimmungsgemäßen Gebrauch keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen. Damit entspricht die Zielpopulation im Anwendungsgebiet B der Population der genannten Teilindikation für IVA (plus IVA/TEZ/ELX).

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)

Lange Zeit war das primäre Ziel der Therapie der zystischen Fibrose, die mit CF assoziierten Symptome im Sinne einer *Best Supportive Care* zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und pulmonalen Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nährstoffdefiziten bei Pankreasinsuffizienz. Dies änderte sich erst mit dem Markteintritt der sog. CFTR-Modulatoren, d.h. Arzneimitteln, die an der Ursache der Erkrankung ansetzen.

IVA (plus IVA/TEZ/ELX) gehört zur pharmazeutischen Klasse der CFTR-Modulatoren. Das Wirkprinzip beruht auf der direkten Veränderung und Modulation des mutationsbedingt geschädigten CFTR-Proteins: ELX und TEZ sind unterschiedliche CFTR-Korrektoren, die intrazellulär die Faltung und den Transport fehlerhafter CFTR-Proteine verbessern und so die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran erhöhen; IVA ist ein CFTR-Potentiator, der die Funktionalität der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine verbessert. In Summe bewirkt IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX), dass eine größere Menge funktionaler CFTR-Proteine zur Verfügung steht und der Chloridtransport verbessert wird.

Mit der neuen, hier zu bewertenden Tripel-Kombination, steht für einige Patienten eine weiter verbesserte (AWG B) bzw. erstmalig eine kausale Therapieoption (AWG A) zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf zu decken vermag. Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) entfaltet seinen überzeugenden Behandlungseffekt bei allen CF-Patienten ab dem 12. Lebensjahr, die auf einem Allel die F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen tragen (also zumindest heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind). Damit kann ein Großteil aller CF-Patienten von dieser neuen Kombinationstherapie profitieren.

Anwendungsgebiet A (F508del/MF):

Für die in diesem AWG A beschriebene Patientenpopulation stehen derzeit (d.h. vor der Zulassung von IVA (plus IVA/TEZ/ELX)) ausschließlich symptomatische Therapien zur Verfügung. IVA in Kombination mit der neuen hocheffektiven Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX ist die erste kausale Therapieoption für die Zielpopulation im AWG A.

Unter IVA (plus IVA/TEZ/ELX) werden zur Funktionsverbesserung 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.

Anwendungsgebiet B (F508del/F508del):

Für Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation im CFTR-Gen stehen bisher die kausalen Therapeutika Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor, LUM/IVA) und Symkevi® ((TEZ/IVA zuzüglich IVA (Kalydeco®))) zur Verfügung.

Mit der Kombination IVA (plus IVA/TEZ/ELX) steht für CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, nun eine dritte kausale Therapie zur Verfügung. Grundsätzlich ist das Wirkprinzip dieser drei Kombinationspräparate identisch:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter IVA (plus IVA/TEZ/ELX) werden in prinzipieller Analogie zu TEZ/IVA (plus IVA) und zu Lumacaftor/Ivacaftor 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.

Mit der neuen, hier zu bewertenden Tripel-Kombination, steht durch die Hinzunahme eines hocheffektiven zweiten CFTR-Korrektors, dem Wirkstoff Elexacaftor, mit einer anderen Bindestelle als Tezacaftor zu der äußerst wirksamen, sehr gut verträglichen und breit einsetzbaren Kombination TEZ/IVA (plus IVA) eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf noch umfassender deckt. Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet B, den Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (hF508del), also auf beiden Allelen die F508del-Mutation tragen, ist ein besonders ausgeprägter Therapieeffekt zu erwarten, da der CFTR-Korrektor ELX für diese Patienten beide mutierten Allele korrigieren kann.

Trotz der substantiellen Vorteile, die die bisher bereits verfügbaren CFTR-Modulatoren für CF-Patienten, insbesondere für die hF508del-Patienten dieses Anwendungsgebiets B gebracht haben, zeigen CF-Patienten weiterhin CF-Symptome und einen progressiven Abfall ihrer Lungenfunktion. Jedoch ist dieser Abfall im Vergleich zu nicht mit CFTR-Modulatoren behandelten CF-Patienten bereits merklich verlangsamt.

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)

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	F508del/MF	1.002
B	F508del/F508del	1.900
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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	F508del/MF	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 Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen	1.002
B	F508del/F508del	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen	1.900
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	F508del/MF (12 – 17 Jahre)	259.185,51 - 259.200,36
	F508del/MF (≥18 Jahre)	259.172,66 - 259.174,66
B	F508del/F508del	259.172,16

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
A	F508del/MF	<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 Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Patientenindividuell
B	F508del/F508del	Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Patienten mit CF Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	179.741,38
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Angaben aus der Fachinformation für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gelten für beide Anwendungsgebiete A und B.

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation zu Kalydeco®.

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco®-Tabletten werden angewendet:

- als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine der folgenden Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* und *3849+10kbC→T*.
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren sollte entsprechend den Angaben in Tabelle 1 erfolgen.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen

	Morgens	Abends
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor		
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination with Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosis ist im Abstand von etwa 12 Stunden mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Patienten, die Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, sollen nicht mehr als eine Dosis eines der beiden Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 2 zu den Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: <ul style="list-style-type: none"> - zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine Dosisanpassung speziell für diese Patientengruppe ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung bei Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg einmal täglich reduziert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg jeden zweiten Tag oder weniger häufig reduziert werden.

Bei Anwendung als Abenddosis im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sind die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 3 zu beachten.

Tabelle 3: Empfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einzunehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
12 yJahre und älter	<p>Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen</p> <p>Keine Abenddosis</p>	<p>Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.</p> <p>In solchen Fällen ist eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einzunehmen.</p> <p>Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.</p> <p>Keine Abenddosis</p>
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	<p>Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.</p> <p>Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis</p>	<p>Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.</p> <p>Keine Morgendosis von Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg</p> <p>Keine Abenddosis</p>

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Ivacaftor-Monotherapie bei Kindern unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden, denn es liegen derzeit keine klinischen Daten vor, die andere Arten der Anwendung unterstützen.

Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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