

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht über Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet A	14
Tabelle 1-8: Übersicht zu Ausmaß des Zusatznutzens - Anwendungsgebiet B.....	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	37
Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Jahren.....	39
Tabelle 1-15: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren.....	40
Tabelle 1-16: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	42

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicines Agency
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FEV1	Forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1second)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
LS	Kleinste Quadrate (Least Square)
LUM	Lumacaftor
MCID	Klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinical Important Difference)
PE	Pulmonale Exazerbation
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RF	Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (residual function)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEZ	Tezacaftor
UE	Unerwünschtes Ereignis
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor)
Handelsname:	Symkevi®
ATC-Code:	R07AX31
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43204
Pharmazentralnummer (PZN)	14281445 (Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg) 16704080 (Tezacaftor 50 mg / Ivacaftor 75 mg)
ICD-10-GM-Code	E84.0, E84.1, E84.80, E84.87, E84.88, E84.9
Alpha-ID	I2487, I2488, I18531, I32495, I129376

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 (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind (hF508del).	25.11.2020	A
Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (F508del/RF)	25.11.2020	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
Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	31.10.2018

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	Patienten mit CF ab 6 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor
B	Patienten mit CF ab 6 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen aufweisen	Best Supportive Care (BSC)

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

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

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 09. August 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer 2017-B-086). Darin wurde u.a. das Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (zVT) für die Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) bei CF-Patienten ab 12 Jahren erörtert.

Für Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (Anwendungsgebiet A), hat der G-BA zu diesem Zeitpunkt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: Lumacaftor/Ivacaftor. Alle in den Studien eingeschlossenen Patienten sollen darüber hinaus die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bestmögliche symptomatische Therapie zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erhalten (best supportive care, BSC).

Für das Anwendungsgebiet B hat der G-BA zu diesem Zeitpunkt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: Best Supportive Care (BSC).

Vertex hat am 25. März 2020 aufgrund der Überschreitung des Umsatzschwellenwerts von 50 Mio. € erneut ein Beratungsgespräch in Anspruch genommen (Vorgangsnummer 2020-B-009), in dem der G-BA sowohl die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor für hF508del Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC für F508del/RF Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter bestätigt hat.

Vertex geht davon aus, dass diese zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Anwendungsgebiete auch bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren Bestand hat, da die Fallkonstellation identisch ist und seit dem Zeitpunkt der Beratung keine neuen Arzneimittel zur Behandlung der CF für diese Altersgruppe zugelassen wurden.

Die Zulassung von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) erfolgte für beide Präparate als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Beide Präparate haben jedoch den Schwellenwert von 50 Mio. € Jahresumsatz auf Basis der Apothekenverkaufspreise einschließlich Umsatzsteuer überschritten, weshalb in beiden Fällen die Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden entfallen.

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)

Direkte vergleichende Evidenz gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt für die beiden Anwendungsgebiete im vorliegenden Indikationsgebiet für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren nicht vor und kann daher in diesem Nutzendossier nicht dargestellt werden. Die Nutzenbewertung erfolgt für beide Anwendungsgebiete durch die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der verschiedenen Studien, welche die Zulassungserweiterung begründen: Studie VX15-661-113, ergänzt durch Ergebnisse der Studien VX16-661-115 und VX17-661-116.

Bei der Studie VX15-661-113, handelt es sich um eine offene, einarmige und zweiteilige Phase-III Studie. Aufgrund der jeweiligen Behandlungsdauern (Studienteil A: 14 Tage, Studienteil B: 24 Wochen) ist dabei lediglich Studienteil B für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Die Dosierung von Tezacaftor/Ivacaftor sowie einer zusätzlichen Ivacaftor-Tablette erfolgt dabei in Abhängigkeit des Gewichts. Studienziel war die Beschreibung der Behandlungseffekte für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit CF, die entweder homozygot bezüglich der F508del Mutation sind oder heterozygot bezüglich der F508del Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen.

Die Studie VX16-661-115 ist eine achtwöchige Studie mit einem der Studie VX15-661-113 vergleichbaren Patientenkollektiv. Die Studie VX16-661-115 liefert ebenfalls Anhaltspunkte für einen patientenrelevanten Nutzen von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) und wird daher in diesem Dossier unterstützend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, obgleich die zVT von der vom G-BA festgelegten zVT abweicht. In die 96-wöchige Verlängerungs-Studie VX17-661-116 wurden Patienten der beiden vorhergehenden Studien eingeschlossen, um langfristige Aussagen zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit treffen zu können. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen für die Studie VX17-661-116 Daten zur Sicherheit vor.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit patientenrelevante

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte berücksichtigt. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studie VX16-661-113 dargestellt (Anwendungsgebiet A: Tabelle 1-7, Anwendungsgebiet B: Tabelle 1-8).

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

Endpunkt		Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Anzahl Todesfälle bis Woche 24	Anteil	0,00%	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,87 ± 0,80 [-0,73; 2,48], p = 0,2802	Zusatznutzen nicht belegt
Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	1,44 ± 0,95 [-0,47; 3,34], p = 0,1362	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,00 ± 0,03 [-0,05; 0,05], p = 0,8916	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,01 ± 0,02 [-0,04; 0,05], p = 0,7820	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,19 ± 0,09 [0,02; 0,37], p = 0,0326	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	-0,04 ± 0,04 [-0,11; 0,04], p = 0,3275	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	-14,67 ± 1,50 [-17,68; -11,66], p < 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder-Version)	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	3,28 ± 1,14 [1,00; 5,56], p = 0,0056	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Anzahl Responder in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder-Version)	Anteil	40,98%	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R		LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	
Nicht-respiratorische Domäne: gastrointestinale Symptome (Kinder-Version)		8,62 ± 2,20 [4,22; 13,02], p = 0,0002	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Atmungssystem (Eltern-Version)		0,50 ± 1,12 [-1,74; 2,73], p = 0,6576	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Domäne: gastrointestinale Symptome (Eltern-Version)	2,03 ± 1,28 [-0,54; 4,60], p = 0,1197	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Gewichtsprobleme (Eltern-Version)	3,37 ± 2,41 [-1,45; 8,19], p = 0,1668	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität		
Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Kinder-Version)	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	
Domäne: Körperbild	3,77 ± 1,55 [0,67; 6,87], p = 0,0180	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Essstörungen	5,81 ± 1,68 [2,46; 9,17], p = 0,0010	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Gefühlslage	4,11 ± 1,02 [2,08; 6,15], p = 0,0002	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: körperliches Wohlbefinden	4,60 ± 1,44 [1,72; 7,48], p = 0,0022	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: soziale Einschränkungen	8,84 ± 1,40 [6,05; 11,64], p < 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Therapiebelastung	4,68 ± 1,58 [1,52; 7,84], p = 0,0043	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung aller Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Eltern-Version)	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	
Domäne: Körperbild	3,82 ± 1,48 [0,86; 6,77], p = 0,0122	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Essstörungen	4,75 ± 1,46 [1,83; 7,68], p = 0,0019	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Gefühlslage	1,25 ± 0,80 [-0,36; 2,86], p = 0,1267	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung	-0,52 ± 1,22 [-2,96; 1,92], p = 0,6740	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: körperliches Wohlbefinden	-0,44 ± 0,84 [-2,12; 1,24], p = 0,5988	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Schulaktivitäten	1,61 ± 1,10 [-0,60; 3,82], p = 0,1497	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Therapiebelastung	0,97 ± 1,33 [-1,69; 3,63], p = 0,4686	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Vitalität	-1,56 ± 0,95 [-3,46; 0,35], p = 0,1074	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	88,52%
		Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	6,56%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	1,64%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen	Anteil	3,28%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Woche			
<i>System Organ Class</i>			
<i>Preferred Term</i>		Anteil	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		59,02%	Zusatznutzen nicht belegt
Husten		34,43%	Zusatznutzen nicht belegt
Nasenverstopfung		16,39%	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		54,10 %	Zusatznutzen nicht belegt
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF		24,59%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		34,43%	Zusatznutzen nicht belegt
Abdominalschmerz		14,75%	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen		26,23%	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		24,49%	Zusatznutzen nicht belegt
Fieber		21,31%	Zusatznutzen nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		14,75%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems		13,11%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		13,11%	Zusatznutzen nicht belegt

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht zu Ausmaß des Zusatznutzens - Anwendungsgebiet B

Endpunkt		Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Anzahl Todesfälle bis Woche 24	Anteil	0,00%	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,98 ± 1,79 [-3,17; 5,12], p = 0,6013	Zusatznutzen nicht belegt
Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	1,02 ± 2,25 [-4,19; 6,23], p = 0,6633	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,01 ± 0,09 [-0,19; 0,22], p = 0,8777	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	-0,05 ± 0,08 [-0,23; 0,13], p = 0,5141	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,50 ± 0,26 [-0,10; 1,11], p = 0,0899	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,04 ± 0,12 [-0,24; 0,32], p = 0,7312	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	-12,00 ± 5,03 [-23,89; -0,11], p = 0,0484	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder-Version)	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	4,81 ± 1,82 [-0,39; 10,02], p = 0,0616	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Responder in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder-Version)	Anteil	44,4%	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R		LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	
Nicht-respiratorische Domäne: gastrointestinale Symptome (Kinder-Version)		3,70 ± 4,15 [-5,96; 13,36], p = 0,3994	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Atmungssystem (Eltern-Version)		-0,25 ± 1,45 [-3,63; 3,13], p = 0,8693	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: gastrointestinale Symptome (Eltern-Version)		0,25 ± 2,16 [-4,82; 5,32], p = 0,9122	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Domäne: Gewichtsprobleme (Eltern-Version)	4,44 ± 3,54 [-3,92; 12,81], p = 0,2494	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität		
Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Kinder-Version)		LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert
Domäne: Körperbild	3,46 ± 1,77 [-0,72; 7,63], p = 0,0913	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Essstörungen	1,23 ± 3,51 [-7,91; 10,38], p = 0,7399	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Gefühlslage	1,85 ± 3,26 [-5,68; 9,38], p = 0,5861	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: körperliches Wohlbefinden	0,74 ± 5,00 [-10,93; 12,41], p = 0,8862	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: soziale Einschränkungen	-5,66 ± 2,90 [-18,66; 7,34], p = 0,1955	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Therapiebelastung	-0,99 ± 4,49 [-11,47; 9,49], p = 0,8319	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung aller Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Eltern-Version)		LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert
Domäne: Körperbild	3,46 ± 0,92 [1,29; 5,63], p = 0,0070	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Essstörungen	-2,96 ± 4,56 [-13,77; 7,84], p = 0,5365	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Gefühlslage	-5,33 ± 2,70 [-11,62; 0,95], p = 0,0857	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung	-0,49 ± 2,07 [-5,40; 4,41], p = 0,8184	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: körperliches Wohlbefinden	0,56 ± 2,54 [-5,32; 6,43], p = 0,8325	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Domäne: Schulaktivitäten		4,81 ± 4,99 [-11,81; 21,44], p = 0,4109	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Therapiebelastung		0,99 ± 2,11 [-3,89; 5,87], p = 0,6519	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Vitalität		-2,37 ± 3,25 [-9,90; 5,16], p = 0,4872	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	100,0%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	0,0%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	0,0%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen	Anteil	0,0%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen			
<i>System Organ Class</i>			
<i>Preferred Term</i>		Anteil	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		55,6%	Zusatznutzen nicht belegt
Husten		44,4%	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen im Oropharynx		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Atmung anormal		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Rhinorrhoe		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Niesen		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Sputum vermehrt		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		55,6 %	Zusatznutzen nicht belegt
Ohreninfektion		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Laryngitis	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Nasopharyngitis	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Pharyngitis durch Streptokokken	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Virusinfektionen der oberen Atemwege	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44,4%	Zusatznutzen nicht belegt
Abdominalschmerz	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen Oberbauch	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Erbrechen	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen	22,2%	Zusatznutzen nicht belegt
Aufmerksamkeit-Defizit-Syndrom mit Hyperaktivität	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Stimmungsschwankungen	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Positiver Influenza-B Virus Test	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Neutrophilenzahl erniedrigt	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Leukozytenzahl erniedrigt	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Nummuläres Ekzem	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Periorale Dermatitis	11,1%	Zusatznutzen nicht belegt

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	ja
B	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen aufweisen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

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

Anwendungsgebiet A:

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

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in der Studie keine Ereignisse auf, sodass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen.

Morbidität

Die modellbasierte mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion FEV₁% über 24 Wochen betrug in der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie VX15-661-113 unter TEZ/IVA 0,87 Prozentpunkte und war statistisch nicht signifikant. Somit ist eine positive Tendenz zu verzeichnen. Gleichzeitig weist auch das Ergebnis der relativen Veränderung des FEV₁% (Veränderung von 1,44) in der vorliegenden Studie darauf hin, dass die Lungenfunktion über die Behandlungszeitraum insgesamt stabil ist, mit Tendenz zu einer leichten, statistisch nicht signifikanten Verbesserung. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

In der in dieser Nutzenbewertung ergänzend hinzugezogenen Studie VX16-661-115 des pharmazeutischen Unternehmers konnte unter TEZ/IVA bereits nach acht Wochen ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV₁%, beobachtet werden.

Ein weiterer, wichtiger Parameter in der Diagnostik und Therapie der CF bei Kindern ist der Lung Clearance Index (LCI). Der LCI hat bei Lungenerkrankung in jungen Patienten mit CF eine wesentlich höhere Sensitivität als die Spirometrie und korreliert auch gut mit den bereits vorliegenden strukturellen Lungenschäden in diesem jungen Alter. Mit dem LCI kann bereits auch in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. in wieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen.

Die Erhebung des LCI in der Studie VX15-661-113 war Teil einer optionalen exploratorischen Substudie. Das Ziel war die Evaluation eines zum Zeitpunkt der Studie für den pharmazeutischen Unternehmer neuen LCI Erhebungsinstruments und Bewertungsprozesses. Aufgrund einer unzureichenden Anzahl auswertbarer LCI-Tests waren Interpretationen und Schlussfolgerungen basierend auf dem LCI im Rahmen der Studie nicht möglich. Auf die Darstellung von Ergebnissen des Endpunkts LCI im Rahmen dieses Dokuments wird daher verzichtet. Daten der Studie VX16-661-115 zeigen jedoch bei Behandlung mit TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung dieses Parameters.

Das Körpergewicht bzw. der BMI wurde vom G-BA über diverse Altersgruppen hinweg in der vorliegenden Indikation bereits zu früheren Zeitpunkten als patientenrelevant erachtet. Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, somit sollte das Ziel daher eine Stabilität oder Verbesserung sein. In der Studie VX15-661-113 ergab sich unter TEZ/IVA eine absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 um 0,19 kg/m², die statistisch signifikant war ($p = 0,0326$). Gleichzeitig zeigte sich beim z-Score des BMI bei den Patienten keine statistisch signifikante Veränderung, was auf eine stabile Gewichts-Entwicklung hinweist. Es ist anzumerken, dass die Patienten bei Baseline bereits eine gute Ernährungssituation vorwiesen – vergleichbar mit Gleichaltrigen der Allgemeinbevölkerung – und im Verlauf der Studie anhaltende positive Effekte zu sehen waren. Zudem ist hervorzuheben, dass die deutliche absolute Verbesserung von 0,19 kg/m² bei diesen jungen Patienten positive Implikationen für den weiteren Verlauf haben könnte (bessere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ernährungssituation, bessere körperliche Entwicklung und damit im Zusammenhang schließlich auch bessere Prognose für die Lungenfunktion).

Für den Endpunkt absolute Veränderungen des Körpergewicht z-Scores ist in der vorliegenden Studie festzuhalten, dass das Gewicht über die komplette Behandlungsdauer stabil gehalten wurde. Die Daten zum Körpergröße z-Score deuten darauf hin, dass die Körpergröße krankheitstypisch in dieser Altersgruppe unter der der Allgemeinbevölkerung lag. Der über die Studiendauer praktisch unveränderte Körpergröße z-Score weist darauf hin, dass unter Therapie mit TEZ/IVA ein stabiles Wachstum der Patienten über die Studiendauer vorlag.

Die Schweißchloridkonzentration wird zur konfirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR Kanalproteins ab. Die European Medicines Agency (EMA) hat im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterung für Ivacaftor bei CF Patienten die Relevanz des Biomarkers Schweißchloridkonzentration bestätigt, indem dieser auch für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen wurde. In der Begründung wird in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchloridkonzentration ein Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor in dieser Patientenpopulation gesehen. Diese Einschätzung kann entsprechend auch auf die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchloridkonzentration durch TEZ/IVA bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren herangezogen werden und unterstützt die Relevanz dieses Endpunkts. Die Schweißchloridkonzentration fiel in der Studie VX15-661-113 nach 24-wöchiger Behandlung mit TEZ/IVA im Mittel um 14,67 mmol/l, was statistisch signifikant war ($p < 0,0001$). Dieser Abfall zeigt, dass TEZ/IVA bei diesen Kindern in den gewählten, körpergewichtsabhängigen Dosierungen, eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR Kanalprotein hat, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Gesamtaktivität durch TEZ/IVA spricht. Der deutliche und statistisch signifikante Abfall der Schweißchloridkonzentration zeigt darüber hinaus, dass die Wahl der gewichtsabhängigen Dosierung eine adäquate Exposition gewährleistet. Auch in der Studie VX16-661-115 mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv in der gleichen Altersgruppe konnte eine Senkung der Schweißchloridkonzentration beobachtet werden.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ergab sich im Modell eine mittlere Verbesserung unter TEZ/IVA um 3,28 Punkte für die Selbsteinschätzung der Patienten mithilfe der Kinder-Version. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant und deckte sich mit Ergebnissen aus der Studie VX16-661-115, in der eine ähnliche Verbesserung bereits nach acht Wochen beobachtet werden konnte. In der Responderanalyse der Studie VX15-661-113 erreichten ca. 40% der Patienten eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten (= validierte minimal clinically important difference, MCID) in der Domäne „Atmungssystem“. In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ war ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung zu verzeichnen. In den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Eltern-Version) „Atmungssystem“, „gastrointestinale Symptome“ sowie „Gewichtsprobleme“ waren durchwegs positive Veränderung zu beobachten, obgleich diese statistisch nicht signifikant waren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ist für die Ergebnisse zur Morbidität festzuhalten, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt, der vor allem in den Verbesserungen der Domänen „Atmungssystem“ sowie „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R (Kinder-Version), dem Rückgang der Schweißchloridkonzentration sowie der absoluten Verbesserung des BMI bei einer gleichzeitig stabilen positiven Entwicklung aller z-Scores (Körpergröße, Körpergewicht, BMI) begründet liegt. Zudem war auch bei der Lungenfunktion eine positive Tendenz zu verzeichnen, die allerdings keine statistische Signifikanz erreichte.

Lebensqualität

Bei den Domänen zur Lebensqualität der Kinder-Version des CFQ-R („Körperbild“, „Essstörungen“, „Gefühlslage“, „körperliches Wohlbefinden“, „soziale Einschränkungen“, „Therapiebelastung“) waren durchwegs positive Änderungen unter TEZ/IVA zu verzeichnen. Zudem waren alle Veränderungen in sämtlichen Domänen zur Lebensqualität der Kinder-Version des CFQ-R statistisch signifikant.

In der Eltern-Version des CFQ-R war bei fünf der acht Domänen der Lebensqualität ebenfalls eine positive Veränderung zu verzeichnen, jedoch waren lediglich zwei statistisch signifikant und keine davon erreichte einen klinisch bedeutsamen Unterschied. Beim Vergleich der beiden Fragebogenversionen (Kinder-Version sowie Eltern-Version) bleibt festzuhalten, dass die Kinder eine durchwegs positive Selbsteinschätzung abgaben. Diese spiegelte sich nicht notwendigerweise in den Angaben der Eltern wider. Besonders auffällig ist, dass die Einschätzung der Eltern in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ über die Zeit praktisch unverändert blieb, während die Kinder hier eine Verbesserung angaben.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Lebensqualität ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festzustellen, der vor allem in den durchwegs positiven Beurteilungen der jungen Patienten in sämtlichen Domänen der Lebensqualität Ausdruck findet.

Sicherheit/Verträglichkeit

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Verglichen mit der ZVT LUM/IVA treten unter TEZ/IVA unerwünschte respiratorische Ereignisse (z.B. Dyspnoe, Brustenge und anormale Atmung) allerdings deutlich seltener auf. Diese sind z.B. bei Therapiebeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung zu beobachten und gehen auch mit Therapieabbrüchen einher. Ein Blick auf Studien mit älteren Patienten unterstreicht dies: So konnte in einer klinischen Studie bei Patienten ab 12 Jahren, die aufgrund von unerwünschten respiratorischen Ereignissen die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abgebrochen haben, die Sicherheit von TEZ/IVA gezeigt werden; in dieser Studie wurden keine Therapieabbrüche von TEZ/IVA aufgrund von respiratorischen Ereignissen beobachtet (NCT03150719). Auch bei jüngeren Patienten ab 6 Jahren treten solche unerwünschten respiratorischen Ereignisse unter einer Therapie mit LUM/IVA auf, jedoch seltener. Während der klinischen Phase 3 Studie (VX14-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

809-109) zur Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Ereignisse bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 18 % im Vergleich zu 13 % bei Patienten, die ein Placebo erhielten. Im Rahmen der Studie VX15-661-113 betrug die Inzidenz der unerwünschten respiratorischen Ereignisse unter Tezacaftor/Ivacaftor dahingegen nur 2,9 % über die F508del-homozygoten wie auch -heterozygoten Patienten hinweg. Keines der respiratorischen Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Studienabbruch.

Auch in der Roll-Over-Studie VX17-661-116, in der Patienten der Studie VX15-661-113 (Teil B) sowie VX16-661-115 eingeschlossen wurden und für die aufgrund einer Anfrage der europäischen Zulassungsbehörde EMA eine Zwischenauswertung der Daten zur Sicherheit vorliegen, bestätigt sich, dass nach medianer Studiendauer von 68 Wochen keine neuen Sicherheitsbedenken beobachtet wurden. Die Ergebnisse zur Sicherheit waren im Einklang mit den Ergebnissen der Studien VX15-661-113 (Teil B) sowie VX16-661-115.

Ergänzend seien an dieser Stelle die Ergebnisse der Leberfunktionstests erwähnt, die im Rahmen der Studie zur Sicherheit/Verträglichkeit durchgeführt wurden. Es fand sich kein klinisch relevanter Trend in den durchgeführten Leberfunktionstests im Rahmen der VX15-661-113 Studie, genauso wie auch in der Studie VX16-661-115 keine Hinweise auf Leberfunktionsstörungen zu finden waren.

Die Daten zur Sicherheit lassen den Rückschluss zu, dass in der vorliegenden Studie VX15-661-113 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegeben ist. Das Sicherheits- bzw. Verträglichkeitsprofil von TEZ/IVA ist zwar vergleichbar mit Lumacaftor/Ivacaftor in dem Indikationsgebiet, jedoch gerade bei den besonders relevanten respiratorischen Ereignissen konnten deutlich weniger Ereignisse beobachtet werden, die zudem allesamt als nicht schwerwiegend eingestuft wurden.

Zusammenfassende Diskussion zum Zusatznutzen der Indikationserweiterung von TEZ/IVA für Kinder von 6 bis 11 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation des CFTR-Gens sind:

Der progrediente, generell sehr schwere Krankheitsverlauf der Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist bekannt. Ein frühestmöglichster Behandlungsbeginn mit einem CFTR-Modulator, der den zugrundeliegenden Defekt adressiert, hat den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten. Im Vergleich mit LUM/IVA weist TEZ/IVA dabei ein besseres Sicherheitsprofil, insbesondere in Bezug auf unerwünschte respiratorische Ereignisse sowie geringere Arzneimittelwechselwirkungen auf.

Vor dem Hintergrund dieses progressiven Verlaufs der Erkrankung sieht der G-BA speziell eine Verlangsamung der Krankheitsprogression als bedeutendes Therapieziel an. Auch empfehlen klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einen frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um irreversible Schäden der genetischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden. Dies deckt sich auch mit der Zielstellung des 2016 vom G-BA eingeführten Neugeborenen-Screenings zur Diagnose und Therapie der CF.

Die Daten der Studie VX15-661-113, ergänzt durch Daten der Studien VX16-661-115 und VX17-661-116 zeigen, dass TEZ/IVA bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren positive, patientenrelevante Effekte hat. Somit liegen valide Argumente für einen Zusatznutzen im Vergleich zu LUM/IVA für Patienten von 6 bis 11 Jahren vor.

In Anbetracht der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Studie VX15-661-113 (ergänzt um Daten der Studien VX15-661-115 und VX15-661-116), in Verbindung mit der besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die von einer schweren und progredienten Erkrankung betroffenen Kinder von 6-11 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet, ist Vertex der Auffassung, dass in der Zusammenschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableitbar ist.

Diese Einschätzung wird gestützt durch:

- a. die dargestellten positiven patientenrelevanten Behandlungseffekte von Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der Studie VX15-661-113), sowie
- b. den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei dem früheren Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung ab dem 6. Lebensjahr.

Die Evidenzlage zu TEZ/IVA hinsichtlich der hier relevanten Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren hat das CHMP - vor dem Hintergrund des generell schweren Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von TEZ/IVA bei Patienten ab 12 Jahren - zu einer positiven Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von TEZ/IVA für Kleinkinder bewogen. Im CHMP Assessment Report wird zum Ausdruck gebracht, dass die in der Studie VX16-661-115 gezeigten positiven Ergebnisse eine ausreichende Sicherheit bedeuten und dass die Extrapolation der Wirksamkeit von TEZ/IVA auf die Patientenpopulation von 6 bis 11 Jahren auf Basis der Daten bei älteren Patienten durchführbar ist.

Anwendungsgebiet B:

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

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in der Studie keine Ereignisse auf, sodass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen.

Morbidität

Die modellbasierte mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion FEV₁% über 24 Wochen betrug unter TEZ/IVA 0,98 Prozentpunkte und war statistisch nicht signifikant. Es war demnach keine offensichtliche Abnahme der Lungenfunktion zu beobachten, sondern im Gegenteil eher eine positive Tendenz zu verzeichnen. Gleichzeitig weist auch das Ergebnis der relativen Veränderung des FEV₁% in der vorliegenden Studie darauf hin, dass die Lungenfunktion über die Behandlungszeitraum insgesamt stabil war, mit Tendenz zu einer leichten, statistisch nicht signifikanten Verbesserung. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

In der Studie VX16-661-115 konnte unter TEZ/IVA bereits nach acht Wochen ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein weiterer, wichtiger Endpunkt in der Diagnostik und Therapie ist der Lung Clearance Index (LCI). Die Erhebung des LCI in der Studie VX15-661-113 war Teil einer optionalen exploratorischen Substudie. Das Ziel war die Evaluation eines zum Zeitpunkt der Studie für den pharmazeutischen Unternehmer neuen LCI Erhebungsinstruments und Bewertungsprozesses. Aufgrund einer unzureichenden Anzahl auswertbarer LCI-Tests waren Interpretationen und Schlussfolgerungen basierend auf dem LCI im Rahmen der Studie nicht möglich. Auf die Darstellung von Ergebnissen des Endpunkts LCI im Rahmen dieses Dokuments wird daher verzichtet. Daten der Studie VX16-661-115 zeigten jedoch bei Behandlung mit TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung dieses Parameters.

Das Körpergewicht bzw. der BMI wurde vom G-BA über diverse Altersgruppen hinweg in der vorliegenden Indikation bereits zu früheren Zeitpunkten als patientenrelevant erachtet. Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, somit sollte das Ziel daher eine Stabilität oder Verbesserung sein. In der Studie VX15-661-113 ergab sich unter TEZ/IVA eine absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 um $0,50 \text{ kg/m}^2$, die statistisch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht signifikant war ($p = 0,0899$). Gleichzeitig wurde beim z-Score des BMI bei den Patienten keine Veränderung beobachtet, was auf eine stabile Gewichts-Entwicklung hinweist. Es ist anzumerken, dass die Patienten bei Baseline bereits eine gute Ernährungssituation vorwiesen – vergleichbar mit Gleichaltrigen der Allgemeinbevölkerung. Im Verlauf der Studie zeigten sich anhaltende positive Effekte. Zudem ist hervorzuheben, dass die deutliche absolute Verbesserung von $0,50 \text{ kg/m}^2$ bei diesen jungen Patienten positive Implikationen für den weiteren Verlauf haben könnte (bessere Ernährungssituation, bessere körperliche Entwicklung und damit im Zusammenhang schließlich auch bessere Prognose für die Lungenfunktion).

Für den Endpunkt absolute Veränderungen des Körpergewicht z-Scores ist in der vorliegenden Studie festzuhalten, dass das Gewicht über die komplette Behandlungsdauer stabil gehalten wurde. Der über die Studiendauer praktisch unveränderte Körpergröße z-Score deutet darauf hin, dass unter Therapie mit TEZ/IVA ein stabiles Wachstum der Patienten über die Studiendauer vorlag.

Die Schweißchloridkonzentration wird zur konfirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR Kanalproteins ab. Die EMA hat im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterung für Ivacaftor bei CF Patienten die Relevanz des Biomarkers Schweißchloridkonzentration bestätigt, indem dieser auch für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen wurde. In der Begründung wird in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration ein Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor in dieser Patientenpopulation gesehen. Diese Einschätzung kann entsprechend auch auf die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchloridkonzentration durch TEZ/IVA bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren herangezogen werden und unterstützt die Relevanz dieses Endpunkts. Die Schweißchloridkonzentration fiel nach 24-wöchiger Behandlung mit TEZ/IVA in der Studie VX15-661-113 im Mittel um $12,00 \text{ mmol/l}$, was nicht nur statistisch signifikant war ($p = 0,0484$), sondern die Schweißchloridkonzentration fiel im Mittel damit auch unter die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

diagnostische Schwelle der CF von 60 mmol/l. Dieser Abfall zeigt, dass TEZ/IVA bei diesen Kindern in den gewählten, körperrgewichtabhängigen Dosierungen, eine deutliche biologische Wirkung am CFTR Kanalprotein hat und eine multisystemische Verbesserung der CFTR-Aktivität nach sich zieht. Der deutliche und statistisch signifikante Abfall der Schweißchloridkonzentration zeigt darüber hinaus, dass die Wahl der gewichtsabhängigen Dosierung eine adäquate Exposition gewährleistet. Auch in der Studie VX16-661-115 mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv in der gleichen Altersgruppe konnte ein Rückgang der Schweißchloridkonzentration beobachtet werden.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, ergab sich im Modell eine mittlere Verbesserung unter TEZ/IVA um 4,81 Punkte für die Selbsteinschätzung der Patienten mithilfe der Kinder-Version. Dieses Ergebnis war aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant und deckt sich mit Ergebnissen aus der Studie VX16-661-115 des pharmazeutischen Unternehmers, in der eine ähnliche Verbesserung bereits nach acht Wochen beobachtet werden konnte. In der Responderanalyse der Studie VX15-661-113 erreichten ca. 44% der Patienten eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten (= validierter MCID) in der Domäne „Atmungssystem“. In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ war ebenfalls eine Verbesserung zu verzeichnen, die jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz erreichte. In den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Eltern-Version) „Atmungssystem“, „gastrointestinale Symptome“ sowie „Gewichtsprobleme“ waren keine statistisch signifikante Veränderung zu beobachten.

Zusammenfassend gilt es für die Ergebnisse zur Morbidität festzuhalten, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt, der vor allem in den Verbesserungen der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Kinder-Version), dem Rückgang der Schweißchloridkonzentration unter den diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/l sowie der absoluten Verbesserung des BMI bei einer gleichzeitig stabilen positiven Entwicklung aller z-Scores (Körpergröße, Körpergewicht, BMI) begründet liegt. Zudem war auch bei der Lungenfunktion eine positive Tendenz zu verzeichnen, die allerdings aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Studienpopulation keine statistische Signifikanz erreichte.

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

Bei den Domänen zur Lebensqualität der Kinder-Version des CFQ-R waren bei vier der sechs Domänen („Körperbild“, „Essstörungen“, „Gefühlslage“, „körperliche Einschränkungen“) positive Änderungen unter TEZ/IVA zu verzeichnen. Allerdings erreichte keine der Veränderungen eine statistische Signifikanz, ebenso wie die negativen Veränderungen, die in den Domänen „soziale Einschränkungen“ und „Therapiebelastung“ beobachtet wurden.

In der Version für Eltern/Betreuer waren außer in der Domäne „Körperbild“ sämtliche Unterschiede in den Domänen des CFQ-R statistisch nicht signifikant. In der Domäne „Körperbild“ konnte ein Anstieg um 3,46 Punkte beobachtet werden, der statistisch signifikant war. Dieser Anstieg deckte sich mit der Selbsteinschätzung der Patienten, wo ebenfalls ein Anstieg von 3,46 Punkten vorlag, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Generell gilt bei den Analysen zu beachten, dass aufgrund der geringen Fallzahl eine statistische Signifikanz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorrangig nur bei sehr großen Unterschieden auftrat, die im vorliegenden Setting jedoch nicht erwartet werden konnten. In Zusammenschau der Ergebnisse des CFQ-R ergibt sich ein recht heterogenes Bild, sodass insgesamt keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden kann.

Sicherheit/Verträglichkeit

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Auffälligkeiten. Daten nach 68 Wochen aus der Roll-Over-Studie VX17-661-116, in der Patienten der Studie VX15-661-113 (Teil B) sowie VX16-661-115 eingeschlossen wurden und für die aufgrund einer Anfrage der europäischen Zulassungsbehörde EMA während des Zulassungsverfahrens eine Zwischenauswertung der Daten zur Sicherheit vorliegen, bestätigen, dass keine neuen Sicherheitsbedenken beobachtet wurden. Die Ergebnisse zur Sicherheit waren im Einklang mit den Ergebnissen der Studien VX15-661-113 (Teil B) sowie VX16-661-115.

Ergänzend seien an dieser Stelle die Ergebnisse der Leberfunktionstests erwähnt, die im Rahmen der Studie zur Sicherheit/Verträglichkeit durchgeführt wurden. Es fand sich kein klinisch relevanter Trend in den durchgeführten Leberfunktionstests im Rahmen der Studie VX15-661-113; die gute hepatische Verträglichkeit wurde ebenfalls in der Studie VX16-661-115 bestätigt.

Die Daten zur Sicherheit begründen die Ableitung eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Der progrediente Krankheitsverlauf der Patienten mit CF, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktion aufweisen, ist generell sehr schwer. Ein frühestmöglicher Behandlungsbeginn mit einem CFTR-Modulator, der den zugrundeliegenden Defekt adressiert, hat den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten. Die Daten der Studie VX15-661-113 zeigen, dass Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren positive, patientenrelevante Effekte hat. Unterstützt wird dies durch Daten der Studien VX16-661-115 sowie VX17-661-116. Somit liegen valide Argumente für einen Zusatznutzen gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie für Patienten von 6 bis 11 Jahren vor, die im Folgenden noch einmal zusammengefasst werden.

Tezacaftor/Ivacaftor ist der erste zugelassene CFTR-Modulator in jungen Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktionsmutation aufweisen. Er deckt somit den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF in dieser Population und ermöglicht es, frühzeitig mit einer kausalen Therapie beginnen zu können. In der Zusammenschau der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Studie VX15-661-113 (ergänzt um Daten der Studien VX15-661-115 und VX15-661-116), in Verbindung mit der besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die einer schweren und progredienten Erkrankung betroffenen Kinder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von 6-11 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet, ist Vertex der Auffassung, dass in der Zusammenschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableitbar ist.

Diese Einschätzung wird gestützt durch:

- a. die dargestellten positiven patientenrelevanten Behandlungseffekte von TEZ/IVA bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren im Indikationsgebiet, sowie
- b. den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei dem früheren Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung ab dem 6. Lebensjahr.

Die Evidenzlage zu TEZ/IVA hinsichtlich der hier relevanten Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren hat das CHMP - vor dem Hintergrund des generell schweren Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von TEZ/IVA bei Patienten ab 12 Jahren - zu einer positiven Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von TEZ/IVA für Kleinkinder bewogen. Im CHMP Assessment Report wird zum Ausdruck gebracht, dass die in der Studie VX16-661-115 gezeigten positiven Ergebnisse eine ausreichende Sicherheit bedeuten, dass die Extrapolation der Wirksamkeit von TEZ/IVA auf die Patientenpopulation von 6 bis 11 Jahren auf Basis der Daten bei älteren Patienten durchführbar 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)

Weltweit sind ca. 80.000 Menschen von CF betroffen. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten im aktuellen Berichtsband aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register mit 6.340 angegeben.

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

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

Gemäß der Zulassungserweiterung ist Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) angezeigt zur Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

F508del-Mutation sind oder heterozygot mit einer F508del-Mutation und einer Residual Function Mutation (F508del/RF) auf dem zweiten Allel im CFTR-Gen.

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

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

Für Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer **homozygoten F508del Mutation** im CFTR-Gen steht zudem seit Februar 2018 die kausale Therapie mit dem Kombinationspräparat Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) zur Verfügung. Orkambi® gehört zur pharmazeutischen Klasse der CFTR-Modulatoren. Mit der Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) steht für CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, nun eine zweite, mit Vorteilen versehene, kausale Therapie zur Verfügung. Grundsätzlich ist das Wirkprinzip beider Kombinationspräparate identisch: Es werden sowohl die Dichte als auch die Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert. Im Gegensatz zu Lumacaftor führt Tezacaftor nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential für Arzneimittelwechselwirkungen, was zu geringeren Einschränkungen der Ko-Medikation führt.

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

Für Patienten mit **F508del/RF Mutationen** ist die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) die erste kausale, krankheitsmodifizierende Therapie. Die Behandlung richtet sich direkt gegen die Ursache der Erkrankung. Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, besteht generell im Indikationsgebiet und insbesondere bei Patienten mit F508del/RF Mutationen im Alter von 6-11 Jahren ein hoher therapeutischer Bedarf. Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) deckt somit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den hohen Bedarf an einer zielgerichteten Therapieoption, die frühzeitig die Progression der Erkrankung verlangsamen und eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen kann. Diese frühzeitige Verlangsamung der Krankheitsprogression führt zu weiteren positiven Effekten, wie einer Verbesserung der Ernährungssituation sowie damit einhergehend des Körpergewichts. Dies wirkt sich wiederum positiv auf die Lungenfunktion und auf die Gesamtentwicklung des Patienten aus, wodurch Verbesserungen der Lebensqualität und eine Verlängerung der Lebenserwartung möglich sind. Somit adressiert Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) den therapeutischen Bedarf, CF-Patienten möglichst frühzeitig optimal therapieren zu können.

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	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	370
B	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen aufweisen	Minimal: 38 Patienten Maximal: 41 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	370
B	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen aufweisen	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen aufweisen (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Minimal: 38 Patienten Maximal: 41 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF ab 6 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht < 30 kg)	179.741,30 €
	Patienten mit CF ab 6 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥ 30 kg)	179.741,30 €
B	Patienten mit CF ab 6 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen aufweisen (Körpergewicht < 30 kg)	179.741,30 €
	Patienten mit CF ab 6 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen aufweisen (Körpergewicht ≥ 30 kg)	179.741,30 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit CF ab 6 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/ Ivacaftor	Patienten mit CF ab 6 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	148.415,93€
B	Patienten mit CF ab 6 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen aufweisen	BSC	Patienten mit CF ab 6 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen aufweisen	Patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Anwendungsgebiete

Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T*.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren muss die Dosierung gemäß den Angaben in Tabelle 1-14 erfolgen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Jahren

Alter	Morgens (1 Tablette)	Abends (1 Tablette)
6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht < 30 kg	Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Ivacaftor 75 mg
6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg	Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Ivacaftor 150 mg
≥ 12 Jahre	Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosen müssen im Abstand von etwa 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

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

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

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycinist), ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1-15 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	<p>Abwechselnd jeden Morgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. <p>Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>	<p>Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	<p>Abwechselnd jeden Morgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. <p>Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>	<p>Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>
12 Jahre und älter	<p>Abwechselnd jeden Morgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. <p>Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>	<p>Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu den Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 1-16. Zur Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung des Arzneimittels bei diesen Patienten nur dann empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist Symkevi in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung für Symkevi notwendig.

Tabelle 1-16: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symkevi bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, da derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die andere Art der Anwendung zu unterstützen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten nach Organtransplantation

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln*CYP3A-Induktoren*

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

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Symkevi- und Ivacaftor-Dosis ist erforderlich, wenn die Kombination gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche*Katarakte*

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

Natriumgehalt

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