

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Ivacaftor (Kalydeco<sup>®</sup>)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.11.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	37

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	35
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	36
Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen .....	38
Tabelle 1-15: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren.....	39
Tabelle 1-16: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion.....	41

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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 <sub>1</sub> %	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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor)
<b>Handelsname:</b>	Kalydeco®
<b>ATC-Code:</b>	R07AX02
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	09284
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	14281439 (Ivacaftor 150 mg) 16704097 (Ivacaftor 75 mg)
<b>ICD-10-GM-Code</b>	E84.0, E84.1, E84.80, E84.87, E84.88, E84.9
<b>Alpha-ID</b>	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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Behandlung im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation sind (hF508del).	25.11.2020	A
Behandlung im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), 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*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 4 Monaten 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><sup>a</sup></p> <p>(Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034, 2014-09-01-D-133, 2015-12-15-D-200, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500, 2019-09-01-D-431 und 2020-05-15-D-555)<sup>a</sup></p>	<p>23.07.2012 bzw. 28.07.2014 bzw. 16.11.2015 bzw. 30.11.2018 bzw. 09.12.2019 bzw. 09.06.2020 bzw. 03.11.2020</p>
<p>Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten bei Kindern im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind (h<i>F508del</i>) oder heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation und eine der folgenden Mutationen im <i>CFTR</i>-Gen aufweisen: <i>P67L</i>, <i>R117C</i>, <i>L206W</i>, <i>R352Q</i>, <i>A455E</i>, <i>D579G</i>, <i>711+3A→G</i>, <i>S945L</i>, <i>S977F</i>, <i>R1070W</i>, <i>D1152H</i>, <i>2789+5G→A</i>, <i>3272-26A→G</i> und <i>3849+10kbC→T</i> (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-417 bzw. 2019-09-01-D-477 und 2019-09-01-D-476)</p>	<p>10.10.2018</p>
<p>Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind oder heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>21.08.2020</p>
<p>a: Die Nutzenbewertung für Kalydeco-Granulat zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-<i>CFTR</i>-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> ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch ausstehend, eine Vorgangsnummer liegt daher nicht vor.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor
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	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. € von Tezacaftor/Ivacaftor 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. Für das hier vorliegende, sogenannte „Spiegeldossier“ für Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) gilt die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend.

Die Zulassung von Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 Endpunkte berücksichtigt. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studie VX16-661-113 dargestellt (Anwendungsgebiet A: Tabelle 1-7, Anwendungsgebiet B: Tabelle 1-8).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Endpunkt		Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>			
Anzahl Todesfälle bis Woche 24	Anteil	0,00%	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) 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 <sub>1</sub> %) 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 Körpergewichts 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
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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Lebensqualität</b>		
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
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>		
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	88,52%
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	6,56%
		Zusatznutzen nicht belegt



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>		<b>Effekt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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	Husten	59,02%	Zusatznutzen nicht belegt
	Nasenverstopfung	34,43%	Zusatznutzen nicht belegt
		16,39%	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	54,10 %	Zusatznutzen nicht belegt
		24,59%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	34,43%	Zusatznutzen nicht belegt
		14,75%	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen		26,23%	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	24,49%	Zusatznutzen nicht belegt
		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
<b>Mortalität</b>			
Anzahl Todesfälle bis Woche 24	Anteil	0,00%	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) 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 <sub>1</sub> %) 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

<b>Endpunkt</b>	<b>Effekt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Domäne: Gewichtsprobleme (Eltern-Version)	4,44 ± 3,54 [-3,92; 12,81], p = 0,2494	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Lebensqualität</b>		
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	Husten	55,6%	Zusatznutzen nicht belegt
	Schmerzen im Oropharynx	44,4%	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	Ohreninfektion	55,6 %
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Laryngitis		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
Nasopharyngitis		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt
		11,1%	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Effekt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 FEV<sub>1</sub>% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen.

## **Morbidität**

Die modellbasierte mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion FEV<sub>1</sub>% 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 FEV<sub>1</sub>% (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 FEV<sub>1</sub>%, 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> 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 Ivacaftor (plus 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 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. 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 einen frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um irreversible Schäden der genetischen und

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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 Ivacaftor (plus 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, 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 FEV<sub>1</sub>% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen.

#### **Morbidität**

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die modellbasierte mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion FEV<sub>1</sub>% 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 FEV<sub>1</sub>% 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.

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 kg/m<sup>2</sup>, 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 kg/m<sup>2</sup> 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 mmol/l, was nicht nur statistisch signifikant war ( $p = 0,0484$ ), sondern die Schweißchloridkonzentration fiel im Mittel damit auch unter die 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 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 Ivacaftor (plus 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.

Ivacaftor (plus 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 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 Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) angezeigt zur Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot mit einer F508del-Mutation und einer Residual Function Mutation (F508del/RF) auf dem zweiten Allel im CFTR-Gen.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) nicht beobachtet.

Für Patienten mit **F508del/RF Mutationen** ist die Kombination Ivacaftor (plus Tezacaftor/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. Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) deckt somit 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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht < 30 kg)	179.741,30 €
	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥ 30 kg)	179.741,30 €
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 (Körpergewicht < 30 kg)	179.741,30 €
	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 (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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/ Ivacaftor	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	148.415,93€
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	BSC	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	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 Ivacaftor (Kalydeco®) gelten für beide Anwendungsgebiete A und B.

### 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/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 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/Tezacaftor/Elexacaftor-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 und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation im CFTR-Gen 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 der Fachinformation). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-14 erfolgen.

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen

	Morgens	Abends
<b>Ivacaftor als Monotherapie</b>		
6 Jahre und älter, ≥ 25kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
<b>Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor</b>		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
<b>Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</b>		
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, ist der Patient anzuweisen, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Patienten, die Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, ist zu raten, nicht mehr als eine Dosis eines der beiden Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen.

*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 1 zu den

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

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

	<b>Mäßige CYP3A-Inhibitoren</b>	<b>Starke CYP3A-Inhibitoren</b>
<b>Ivacaftor als Monotherapie</b>		
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
<b>Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor</b>		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich 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.
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich 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
<b>Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</b>		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag	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



Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>Mäßige CYP3A-Inhibitoren</b>	<b>Starke CYP3A-Inhibitoren</b>
	Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. 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  $\leq 30$  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.

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 1-16 zu beachten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

	<b>Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)</b>	<b>Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)</b>
<b>Ivacaftor als Monotherapie</b>		
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.  Bei Anwendung: eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einnehmen.  Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.  Keine Abenddosis
<b>Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor</b>		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 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.  Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen.  Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der 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	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.  Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen.  Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.  Keine Abenddosis
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/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.  Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)</b>	<b>Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)</b>
		Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.  Keine Abenddosis
<b>Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</b>		
12Jahre und älter	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.  Im Anwendungsfall: abwechselnzwischen 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.  Keine Abenddosis	Das Arzneimittel sollnicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern unter 4 Monaten als Monotherapie, in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 6 Jahren oder in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Art der Anwendung

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 6 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*-, *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III), *G970R*- oder *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Studie 5 schloss vier Patienten mit der *G970R*-Mutation ein. Bei drei von vier Patienten wurde eine Änderung im Schweißchloridtest von  $< 5$  mmol/l festgestellt, wobei diese Gruppe nach 8 Wochen Behandlung keine klinisch relevante Besserung des FEV1 zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der *G970R*-Mutation des *CFTR*-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV1 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Daher wird die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende *R117H-7T*-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor aus Studie 6 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor sollte Patienten mit CF, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine zweite *CFTR*-Mutation aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannt ist, nicht gegeben werden.

#### Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Mäßige Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. Erhöhte Transaminasenwerte wurden bei manchen Patienten beobachtet, die Ivacaftor als Monotherapie und im Rahmen von Kombinationsbehandlungen mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen durch Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. Bei signifikanten Anstiegen der Transaminasenwerte (z. B. bei Patienten mit ALT oder AST  $> 5$ -fach über dem oberen Normalwert (ULN) oder ALT oder AST  $> 3$ -fach über dem oberen Normalwert mit Bilirubin  $> 2$ -fach über dem ULN) ist die Behandlung abzusetzen und es sind engmaschige Laborwertkontrollen durchzuführen, bis sich die abnormalen Werte zurückgebildet haben. Nach Rückbildung der Transaminasenanstiege sind der Nutzen und die Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt werden (siehe Tabelle 1-16 und Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird die Anwendung von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nicht empfohlen. Die Behandlung ist nur dann in Erwägung zu ziehen, wenn ein klarer medizinischer Bedarf besteht und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 1-16 und Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

### Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

### Hautausschläge

Die Inzidenz von Hautausschlägen unter Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor war bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hormonelle Kontrazeptiva eine Rolle beim Auftreten von Hautausschlägen spielen. Bei Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und einen Hautausschlag entwickeln, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ohne hormonelle Kontrazeptiva angemessen ist. Wenn der Hautausschlag nicht zurückkehrt, kann auch die Wiederaufnahme der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

#### *CYP3A-Induktoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor deutlich vermindert und es wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von Elexacaftor und Tezacaftor erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### *CYP3A-Inhibitoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor erhöht. Die Dosis von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) muss angepasst werden, wenn es gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 1-15 und Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor und Ivacaftor enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung/Katarakten 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 mit Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### Lactosegehalt

Kalydeco enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### Natrium

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