

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	69
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	75
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX19-445-116	15
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens– Anwendungsgebiet A	28
Tabelle 1-9: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX18-445-106	28
Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116.....	34
Tabelle 1-11: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens– Anwendungsgebiet B ...	35
Tabelle 1-12: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens– Anwendungsgebiet C ...	35
Tabelle 1-13: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens– Anwendungsgebiet D ...	36
Tabelle 1-14: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens– Anwendungsgebiet E ...	36
Tabelle 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	72
Tabelle 1-17: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	73
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	75
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	76
Tabelle 1-20: Dosierungsempfehlung für Patienten ab 6 Jahren	78
Tabelle 1-21: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren.....	79
Tabelle 1-22: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion .	80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und der zVT Ivacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen:	59
Abbildung 1-2: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und der zVT Tezacaftor/Ivacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen:	62
Abbildung 1-3: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen:	66

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code)
ASK	Arzneistoffkatalog
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
CYP	Cytochrom P450
EG	Europäische Gemeinschaft
ELX	Elexacaftor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
LCI _{2,5}	Anzahl der Lungenumschläge, die erforderlich sind, um die end-tidale Inertgaskonzentration auf 1/40 des Startwertes zu reduzieren
LS	Least Squares
MCID	Minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (minimal clinically important difference)
MF	Minimalfunktion (minimal function)
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MW	Mittelwert
NA	Not applicable

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RF	Restfunktion (residual function)
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TEZ	Tezacaftor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®)
Handelsname:	Kaftrio®
ATC-Code:	R07AX32
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46027
Pharmazentralnummer (PZN)	16387662 17855177
ICD-10-GM-Code	E84.0, E84.1, E84.80, E84.87, E84.88, E84.9
Alpha-ID	I2487, I2488, I32495, I130516, I129376, I18531
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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)

Die Tripel-Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)¹ (nachfolgend abgekürzt als IVA/TEZ/ELX) ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC). Daraus ergeben sich die in nachfolgender Tabelle 1-4 aufgeführten Anwendungsgebiete.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) ^a	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^b
Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (Patienten mit F508del/MF-Mutation).	07.01.2022	A
Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Patienten mit hF508del-Mutation).	07.01.2022	B
Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen (Patienten mit F508del/Gating-Mutation).	07.01.2022	C
Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen (Patienten mit F508del/RF-Mutation).	07.01.2022	D

¹ Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU werden erfüllt. Hierdurch ist die Tripel-Fixkombination IVA/TEZ/ELX als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen.

Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu IVA/TEZ/ELX in Patienten im Alter ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, in Abstimmung mit dem G-BA eine Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V vereinbart.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) ^a	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^b
Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation).	07.01.2022	E
<p>a: Die Informationen wurden der SmPC entnommen und der Wortlaut wurde hier entsprechend der einzelnen Anwendungsgebiete angepasst.</p> <p>b: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kaftrio [®] wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).	21.08.2020
Kaftrio [®] wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).	26.04.2021
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit F508del/MF-Mutation	<ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care
B	Patienten mit hf508del-Mutation	<ul style="list-style-type: none"> • Lumacaftor/Ivacaftor^c • Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)^c
C	Patienten mit F508del/Gating-Mutation	<ul style="list-style-type: none"> • Ivacaftor
D	Patienten mit F508del/RF-Mutation	<ul style="list-style-type: none"> • Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
E	Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation	<ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 b: Es ist die vom G-BA festgelegte zVT darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.
 c: Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) werden als gleichwertige zVT-Alternativen herangezogen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Zur Indikationserweiterung von IVA/TEZ/ELX für CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Anwendungsgebiete A-E), fand kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Als zVT werden die Therapien herangezogen, welche im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für IVA/TEZ/ELX ab dem Alter von 12 Jahren für die entsprechenden Anwendungsgebiete festgelegt wurden (Beratungsanforderung 2019-B-257). Vertex geht davon aus, dass die jeweilige vom G-BA für Patienten ab 12 Jahren festgelegte zVT auch für Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand hat. Ivacaftor ist seit 2012 als Monotherapie für Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen zugelassen. In den Jahren 2014 und 2020 wurde die

Zulassung auf weitere Gating-Mutationen (inklusive R117H) erweitert. Lumacaftor/Ivacaftor ist seit Oktober 2015 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zugelassen. Im Januar 2018 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist seit Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions (residual function, RF)-Mutation aufweisen, zugelassen. Im November 2020 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert. Somit sind Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch für die hier relevante Altersgruppe verfügbar. Weitere Wirkstoffe wurden seit der G-BA Beratung im genannten Indikationsgebiet nicht zugelassen.

Anwendungsgebiet A (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions [minimal function, MF]-Mutation aufweisen; Patienten mit F508del/MF-Mutation)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 für Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation Best Supportive Care (BSC) als zVT bestimmt. BSC wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet A als zVT herangezogen. Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

Anwendungsgebiet B (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind; Patienten mit hF508del-Mutation)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 für Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einer hF508del-Mutation Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als zVT bestimmt. Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) werden auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B als gleichwertige zVT-Alternativen herangezogen.

Anwendungsgebiet C (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen; Patienten mit F508del/Gating-Mutation)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 für Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einer F508del/Gating-Mutation (inklusive R117H) Ivacaftor als zVT bestimmt. Ivacaftor wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet C als zVT herangezogen.

Anwendungsgebiet D (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen; Patienten mit F508del/RF-Mutation)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 für Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einer F508del/RF-Mutation Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als zVT bestimmt. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet D als zVT herangezogen.

Anwendungsgebiet E (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist; Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 für CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation, die auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine Mutation tragen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, BSC als zVT bestimmt. Analog zu Anwendungsgebiet A wird als BSC diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet E als zVT herangezogen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX ist grundsätzlich das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation das molekulare „Target“ der Tripel-Kombinationstherapie ist. Die Effektivität von IVA/TEZ/ELX ist somit weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens, welches sich sowohl in der breiten Zulassung der Therapie widerspiegelt, als auch von klinischen Experten bestätigt wird (u. a. im Stellungnahmeprozess zur Tripel-Therapie für CF-Patienten ab 12 Jahren).

Anwendungsgebiet A (Patienten mit F508del/MF-Mutation)

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird für Anwendungsgebiet A auf der Grundlage der randomisierten kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) VX19-445-116 abgeleitet. Ergänzend werden in Modul 4 A außerdem die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 präsentiert. In Tabelle 1-7 findet sich eine Übersicht über die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT BSC² pro Endpunkt in den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit basierend auf den Studienergebnissen der RCT VX19-445-116.

² Alle Patienten haben in der Studie eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erhalten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde bei der Evidenzdarstellung nicht wiederholt auf die Umsetzung der BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird die hier zu bewertende Tripel-Kombination als IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als Placebo.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX19-445-116

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Morbidität			
Absolute Veränderung des LCI _{2,5}	ΔLS MW: -2,26 [-2,71; -1,81]; p<0,0001 Hedges' g: -1,81 [-2,23; -1,38]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: -1,69 [-2,12; -1,26]; p<0,0001 Hedges' g: -1,86 [-2,43; -1,29]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: -2,79 [-3,68; -1,90]; p<0,0001 Hedges' g: -1,72 [-2,37; -1,08]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	ΔLS MW: 11,01 [6,89; 15,12]; p<0,0001 Hedges' g: 0,97 [0,59; 1,36]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter			
Absolute Veränderung des BMI	ΔLS MW: 0,66 [0,37; 0,95]; p<0,0001 Hedges' g: 0,83 [0,45; 1,21]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: 0,20 [-0,14; 0,55]; p=0,2442 Hedges' g: 0,28 [-0,20; 0,76]; p=0,2464	-	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
	LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: 1,29 [0,84; 1,74]; p<0,0001 Hedges' g: 1,61 [0,97; 2,26]; p<0,0001		
Absolute Veränderung des BMI z-Score	ΔLS MW: 0,28 [0,14; 0,41]; p<0,0001 Hedges' g: 0,75 [0,37; 1,12]; p=0,0001 FEV ₁ % zu Baseline ≤90%: ΔLS MW: 0,50 [0,28; 0,71]; p<0,0001 Hedges' g: 1,24 [0,65; 1,84]; p=0,0001 FEV ₁ % zu Baseline >90%: ΔLS MW: 0,12 [-0,04; 0,29]; p=0,1358 Hedges' g: 0,38 [-0,13; 0,88]; p=0,1391 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: 0,10 [-0,07; 0,27]; p=0,2587 Hedges' g: 0,27 [-0,21; 0,75]; p=0,2606 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: 0,53 [0,33; 0,73]; p<0,0001 Hedges' g: 1,48 [0,84; 2,11]; p<0,0001	-	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	ΔLS MW: 0,23 [0,14; 0,32]; p<0,0001 Hedges' g: 0,92 [0,53; 1,30]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: 0,12 [0,00; 0,24]; p=0,0467 Hedges' g: 0,49 [0,00; 0,97]; p=0,0499	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
	LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: 0,38 [0,25; 0,52]; p<0,0001 Hedges' g: 1,55 [0,91; 2,19]; p<0,0001		
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	ΔLS MW: 0,05 [-0,01; 0,10]; p=0,1064 Hedges' g: 0,30 [-0,07; 0,66]; p=0,1079	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	ΔLS MW: -51,18 [-55,31; -47,05]; p<0,0001 Hedges' g: -4,46 [-5,13; -3,79]; p<0,0001 Europa: ΔLS MW: -53,78 [-58,57; -48,98]; p<0,0001 Hedges' g: -4,63 [-5,42; -3,83]; p<0,0001 Andere (Kanada, Israel und Australien): ΔLS MW: -45,29 [-53,61; -36,98]; p<0,0001 Hedges' g: -4,22 [-5,58; -2,86]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 5,47 [0,98; 9,96]; p=0,0174 Hedges' g: 0,44 [0,08; 0,80]; p=0,0182	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: RR: 1,75 [1,16; 2,65]; p=0,0075 LCI _{2,5} zu Screening <10: RR: 3,56 [1,64; 7,72]; p=0,0013 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: RR: 1,09 [0,69; 1,74]; p=0,7116 Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,17 [0,49; 2,77]; p=0,7231	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 8,73 [4,31; 13,15]; p=0,0002 Hedges' g: 0,71 [0,34; 1,08]; p=0,0002	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: RR: 1,67 [1,17; 2,39]; p=0,0050 FEV ₁ % zu Baseline ≤90%: RR: 1,24 [0,81; 1,90]; p=0,3317 FEV ₁ % zu Baseline >90%: RR: 3,46 [1,75; 6,84]; p=0,0004 Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 2,72 [1,16; 6,38]; p=0,0216	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 16,71 [6,00; 27,43]; p=0,0025 Hedges' g: 0,56 [0,20; 0,93]; p=0,0029	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,85 [1,14; 3,00]; p=0,0125	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 8,66 [1,24; 16,07]; p=0,0225 Hedges' g: 0,42 [0,06; 0,78]; p=0,0235	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,70 [0,92; 3,13]; p=0,0884	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,76 [-1,63; 9,15]; p=0,1697 Hedges' g: 0,25 [-0,11; 0,61]; p=0,1696	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,56 [0,70; 3,50]; p=0,2766	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 3,89 [-0,50; 8,28]; p=0,0821 Hedges' g: 0,32 [-0,04; 0,68]; p=0,0828	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 0,77 [0,33; 1,81]; p=0,5494 Körpergewicht zu Screening <30 kg: RR: 1,26 [0,48; 3,31]; p=0,6418 Körpergewicht zu Screening ≥30 kg: RR: NA [NA; NA]; p=NA (0% vs. 17,4%)	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,21 [-0,42; 6,83]; p=0,0827 Hedges' g: 0,32 [-0,04; 0,68]; p=0,0833	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,35 [0,10; 1,27]; p=0,1095	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,13 [-1,10; 7,36]; p=0,1458 Hedges' g: 0,27 [-0,09; 0,63]; p=0,1459	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,45 [0,55; 3,84]; p=0,4514	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 2,53 [-1,68; 6,73]; p=0,2359 Hedges' g: 0,22 [-0,14; 0,57]; p=0,2353	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,43 [0,54; 3,83]; p=0,4742	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 1,76 [-1,94; 5,47]; p=0,3481 Hedges' g: 0,17 [-0,19; 0,53]; p=0,3471	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,25 [0,05; 1,20]; p=0,0842	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 5,12 [0,43; 9,81]; p=0,0327 Hedges' g: 0,39 [0,03; 0,75]; p=0,0336	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,65 [0,63; 4,28]; p=0,3068	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 1,31 [-3,80; 6,43]; p=0,6117 Hedges' g: 0,09 [-0,27; 0,45]; p=0,6103	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,93 [0,41; 2,12]; p=0,8595 Europa: RR: 0,40 [0,12; 1,29]; p=0,1252 Andere (Kanada, Israel und Australien): RR: 4,78 [0,95; 24,07]; p=0,0578	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 3,94 [-2,18; 10,06]; p=0,2047 Hedges' g: 0,23 [-0,13; 0,59]; p=0,2042	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,53 [0,77; 3,02]; p=0,2259	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 5,62 [0,27; 10,98]; p=0,0398 Hedges' g: 0,38 [0,02; 0,74]; p=0,0407	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,71 [0,84; 3,52]; p=0,1417 Männlich: RR: 7,78 [0,84; 72,08]; p=0,0710 Weiblich: RR: 1,10 [0,50; 2,42]; p=0,8107	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 5,06 [-0,97; 11,10]; p=0,0994 Hedges' g: 0,30 [-0,06; 0,66]; p=0,0998	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,98 [0,48; 2,00]; p=0,9480	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,92 [-3,11; 10,94]; p=0,2719 Hedges' g: 0,20 [-0,16; 0,56]; p=0,2710	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,83 [0,43; 1,59]; p=0,5737 FEV ₁ % zu Baseline ≤90%: RR: 0,34 [0,11; 1,08]; p=0,0684 FEV ₁ % zu Baseline >90%: RR: 1,90 [0,65; 5,53]; p=0,2404	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: -0,09 [-5,77; 5,58]; p=0,9737 Hedges' g: -0,01 [-0,36; 0,35]; p=0,9736	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,26 [0,63; 2,51]; p=0,5161	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 4,20 [-1,92; 10,31]; p=0,1768 Hedges' g: 0,25 [-0,11; 0,61]; p=0,1767	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 1,05 [0,56; 1,96]; p=0,8841 Körpergewicht zu Screening <30 kg: RR: 1,79 [0,80; 4,03]; p=0,1571 Körpergewicht zu Screening ≥30 kg: RR: 0,32 [0,09; 1,15]; p=0,0806	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 2,23 [-3,25; 7,71]; p=0,4213 Hedges' g: 0,15 [-0,21; 0,50]; p=0,4200	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,20 [0,60; 2,40]; p=0,6030	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle	Keine Ereignisse		Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE	-	RR: 0,86 [0,74; 0,99]; p=0,0332 LCI _{2,5} zu Screening <10: RR: 1,03 [0,88; 1,21]; p=0,7199 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: RR: 0,65 [0,49; 0,86]; p=0,0029	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit SUE	-	RR: 0,45 [0,15; 1,39]; p=0,1654 Europa: RR: 0,76 [0,23; 2,51]; p=0,6527 Andere (Kanada, Israel und Australien): RR: NA [NA; NA]; p=NA (0% vs. 25%)	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)	-	RR: 1,02 [0,15; 6,99]; p=0,9866	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	-	RR: NA [NA; NA]; p=NA (1,7% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamte SOC	-	RR: 0,64 [0,46; 0,90]; p=0,0110	Zusatznutzen nicht belegt
Husten	-	RR: 0,55 [0,32; 0,94]; p=0,0297	Zusatznutzen nicht belegt
Husten mit Auswurf	-	RR: 1,19 [0,42; 3,32]; p=0,7455	Zusatznutzen nicht belegt
Rhinorrhoe	-	RR: 1,02 [0,38; 2,72]; p=0,9738	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen im Oropharynx	-	RR: 0,25 [0,08; 0,86]; p=0,0270	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	-	RR: 0,65 [0,43; 0,98]; p=0,0398	Zusatznutzen nicht belegt
Nasopharyngitis	-	RR: 0,79 [0,31; 1,99]; p=0,6174	Zusatznutzen nicht belegt
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	-	RR: 0,06 [0,01; 0,46]; p=0,0066	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
		Körpergewicht zu Screening <30 kg: RR: NA [NA; NA]; p=NA (0% vs. 36,8%) Körpergewicht zu Screening ≥30 kg: RR: 0,55 [0,05; 5,61]; p=0,6119	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamte SOC	-	RR: 0,60 [0,39; 0,94]; p=0,0252	Zusatznutzen nicht belegt
Abdominalschmerz	-	RR: 0,30 [0,12; 0,76]; p=0,0111	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Diarrhö	-	RR: 0,68 [0,20; 2,28]; p=0,5300	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamte SOC	-	RR: 1,49 [0,81; 2,73]; p=0,2024	Zusatznutzen nicht belegt
Kopfschmerzen	-	RR: 1,53 [0,81; 2,89]; p=0,1946	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Untersuchungen Gesamte SOC	-	RR: 0,85 [0,47; 1,52]; p=0,5787	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Gesamte SOC	-	RR: 1,78 [0,81; 3,93]; p=0,1540	Zusatznutzen nicht belegt
Ausschlag	-	RR: 2,03 [0,53; 7,76]; p=0,2990	Zusatznutzen nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Gesamte SOC	-	RR: 0,89 [0,34; 2,30]; p=0,8092	Zusatznutzen nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Gesamte SOC	-	RR: 0,73 [0,24; 2,16]; p=0,5654	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX ^a
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Gesamte SOC	-	RR: 0,31 [0,09; 1,05]; p=0,0605	Zusatznutzen nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Gesamte SOC	-	RR: 0,44 [0,12; 1,61]; p=0,2120	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Gesamte SOC	-	RR: 0,25 [0,03; 2,21]; p=0,2144	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse			
Erhöhte Transaminasewerte	-	RR: 2,03 [0,53; 7,76]; p=0,2990	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	-	RR: 2,71 [0,76; 9,73]; p=0,1262	Zusatznutzen nicht belegt
a: IVA/TEZ/ELX steht für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation ergibt sich in der Gesamtschau der in Tabelle 1-8 dargestellte Zusatznutzen.

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens– Anwendungsgebiet A

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit F508del/MF-Mutation: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Anwendungsgebiet B (Patienten mit hF508del-Mutation)

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird für Anwendungsgebiet B auf Grundlage der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 abgeleitet; zudem werden die Ergebnisse der Verlängerungsstudie Studie VX19-445-107 sowie Ergebnisse indirekter Vergleiche³ herangezogen. Darüber hinaus wird der Zusatznutzen der Patienten von 6 bis 11 Jahren durch die positiven Ergebnisse von IVA/TEZ/ELX bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation gestärkt. Hier wurden ähnliche Ergebnisse gezeigt, welche zu einem Zusatznutzen von erheblichen Ausmaß führten.

Eine Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX18-445-106 findet sich in der nachfolgenden Tabelle 1-9.

Tabelle 1-9: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX18-445-106

Endpunkt	Effekt (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Morbidität		
Absolute Veränderung des LCI _{2,5}	-2,00±0,34 [-2,69; -1,31]; p<0,0001	-
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	12,01±1,95 [7,99; 16,02]; p<0,0001	-

³ Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 durchgeführt sowie indirekte Vergleiche gegenüber beider zVT (Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)) basierend auf der Studie VX18-445-106.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung des BMI	1,14±0,26 [0,58; 1,71]; p=0,0008	-
Absolute Veränderung des BMI z-Score	0,41±0,10 [0,18; 0,63]; p=0,0018	-
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	0,23±0,08 [0,06; 0,40]; p=0,0110	-
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	0,00±0,05 [-0,11; 0,11]; p=0,9886	-
Absolute Veränderung der Schweißchlorid- Konzentration	-68,89±2,35 [-73,87; -63,92]; p<0,0001	-
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	-	0/29 (0)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens		
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]	5,59±1,45 [2,59; 8,59]; p=0,0008	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: 16/29 (55,2) Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 5/29 (17,2)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]	7,02±1,37 [4,20; 9,84]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: 15/29 (51,7) Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 8/29 (27,6)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]	17,94±2,94 [11,89; 24,00]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 14/29 (48,3)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]	9,56±2,49 [4,39; 14,72]; p=0,0009	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 9/29 (31,0)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]	10,68±2,14 [6,29; 15,08]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 9/29 (31,0)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens		
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]	0,82±2,25 [-3,81; 5,46]; p=0,7169	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 3/29 (10,3)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]	3,20±1,50 [0,12; 6,27]; p=0,0424	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 5/29 (17,2)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]	4,72±1,48 [1,69; 7,76]; p=0,0036	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 2/29 (6,9)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]	3,48±1,47 [0,47; 6,50]; p=0,0253	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 3/29 (10,3)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]	1,79±0,94 [-0,16; 3,74]; p=0,0701	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 1/29 (3,5)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	2,60±2,39 [-2,33; 7,53]; p=0,2879	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 6/29 (20,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]	3,58±2,28 [-1,11; 8,27]; p=0,1286	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 5/29 (17,2)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]	3,54±1,16 [1,16; 5,93]; p=0,0051	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 2/29 (6,9)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]	2,59±2,34 [-2,24; 7,43]; p=0,2792	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 4 /29 (13,8)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	-0,95±2,48 [-6,13; 4,22]; p=0,7048	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 2/29 (6,9)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]	4,09±2,79 [-1,63; 9,81]; p=0,1537	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 7/29 (24,1)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]	4,65±2,56 [-0,62; 9,92]; p=0,0813	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 6/29 (20,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	6,04±3,18 [-0,51; 12,58]; p=0,0690	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 8/29 (27,6)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	9,74±1,65 [6,32; 13,17]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 10/29 (34,5)
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	-	0/29 (0)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit UE	-	29/29 (100)
Anzahl der Patienten mit SUE	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)	-	1/29 (3,5)
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	-	21/29 (72,4)
Husten	-	15/29 (51,7)
Schmerzen im Oropharynx	-	5/29 (17,2)
Rhinorrhoe	-	4/29 (13,8)
Nasenverstopfung	-	3/29 (10,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	-	10/29 (34,5)
Ausschlag	-	4/29 (13,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	-	14/29 (48,3)
Abdominalschmerz	-	6/29 (20,7)
Schmerzen Oberbauch	-	3/29 (10,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	-	16/29 (55,2)
Virale Infektion der oberen Atemwege	-	6/29 (20,7)
Grippe	-	3/29 (10,3)
Infektion der oberen Atemwege	-	3/29 (10,3)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	-	9/29 (31,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	5/29 (17,2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	-	10/29 (34,5)
Kopfschmerzen	-	10/29 (34,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	-	4/29 (13,8)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	-	4/29 (13,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	-	3/29 (10,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	-	4/29 (13,8)
Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse		
Erhöhte Transaminasewerte	-	5/29 (17,2)
Hautausschlag	-	8/29 (27,6)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	-	0/29 (0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 1-10 gibt eine Übersicht der Ergebnisse des durchgeführten adjustierten indirekten Vergleichs von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Endpunkt	Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor (Studie VX19-445-116 [Patienten mit F508del/MF-Mutation] vs. Studie VX14-809-109 [Patienten mit hF508del-Mutation])
	Δ LS MW [95%-KI] bzw. RR [95%-KI]
Morbidität	
Absolute Veränderung des LCI _{2,5}	-1,2 [-1,7; -0,6]
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	8,6 [4,1; 13,1]
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter	
Absolute Veränderung des BMI	0,5 [0,2; 0,9]
Absolute Veränderung des BMI z-Score	0,2 [0,1; 0,4]
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	-28,2 [-32,9; -23,4]
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]	3,0 [-2,2; 8,1] Verbesserung um mindestens 4 Punkte: RR: 1,7 [1,0; 3,0]
Sicherheit/Verträglichkeit	
Anzahl der Patienten mit UE	RR: 0,9 [0,8; 1,0]
Anzahl der Patienten mit SUE	RR: 0,4 [0,1; 1,4]
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: NA [NA; NA]
Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT	
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	RR: 0,1 [0,0; 0,4]
Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse	
Erhöhte Transaminasewerte	RR: 2,1 [0,4; 10,0]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation ergibt sich in der Gesamtschau aller Evidenz der in Tabelle 1-11 dargestellte Zusatznutzen.

Tabelle 1-11: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens– Anwendungsgebiet B

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit hF508del-Mutation: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Anwendungsgebiet C (Patienten mit F508del/Gating-Mutation)

Für Anwendungsgebiet C kann keine direkte Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da keine passende Studie identifiziert wurde. Die europäische Zulassungserweiterung für diese Patienten basiert auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert. Der Ansatz der Datenextrapolation wurde folglich auch im hier vorliegenden Dossier gewählt, um eine Bewertung des Zusatznutzens vornehmen zu können.

Für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/Gating-Mutation ergibt sich der in Tabelle 1-12 dargestellte Zusatznutzen.

Tabelle 1-12: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens– Anwendungsgebiet C

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit F508del/Gating-Mutation: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen.	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Anwendungsgebiet D (Patienten mit F508del/RF-Mutation)

Für Anwendungsgebiet D kann keine direkte Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da keine passende Studie identifiziert wurde. Die europäische Zulassungserweiterung für diese Patienten basiert analog zu Anwendungsgebiet C auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106; auch wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert. Der Ansatz der Datenextrapolation wurde folglich auch im hier vorliegenden Dossier gewählt, um eine Bewertung des Zusatznutzens vornehmen zu können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/RF-Mutation ergibt sich der in Tabelle 1-13 dargestellte Zusatznutzen.

Tabelle 1-13: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens– Anwendungsgebiet D

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit F508del/RF-Mutation: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen.	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Anwendungsgebiet E (Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation)

Für Anwendungsgebiet E kann keine direkte Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da keine passende Studie identifiziert wurde. Die europäische Zulassungserweiterung für diese Patienten basiert analog zu Anwendungsgebiet C und D auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106; auch wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert. Der Ansatz der Datenextrapolation wurde folglich auch im hier vorliegenden Dossier gewählt, um eine Bewertung des Zusatznutzens vornehmen zu können. Durch Anwendungsgebiet A liegt zudem Evidenz von IVA/TEZ/ELX für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation gegenüber der zVT BSC vor. Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation spricht ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation auf die Therapie an; das Proteinprodukt des Allels mit der MF-Mutation (sofern überhaupt ein Proteinprodukt gebildet wird) wird nicht beeinflusst. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Effektivität von IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation wenigstens der Effektivität von Patienten mit F508del/MF-Mutation entspricht.

Für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation ergibt sich der in Tabelle 1-14 dargestellte Zusatznutzen.

Tabelle 1-14: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens– Anwendungsgebiet E

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation	
Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist.	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit F508del/MF-Mutation	ja
B	Patienten mit hF508del-Mutation	ja
C	Patienten mit F508del/Gating-Mutation	ja
D	Patienten mit F508del/RF-Mutation	ja
E	Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Anwendungsgebiet A (Patienten mit F508del/MF-Mutation)

Im Folgenden werden die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse in den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet.

Morbidität

Absolute Veränderung des LCI_{2,5}

Der Lung Clearance Index (LCI) ist ein sensitiver Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen und gibt somit die CF-bedingten Beeinträchtigungen der Lungenabschnitte wieder, in denen die CF-Lungenerkrankung ihren Ausgang nimmt. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Differenz der mittleren absoluten Veränderung des $LCI_{2,5}$ ⁴ über 24 Wochen anhand der Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analyse betrug in der Studie VX19-445-116 -2,26 ([95%-Konfidenzintervall (KI)]: [-2,71; -1,81]; $p < 0,0001$). Für die Patienten sinken somit unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX im Vergleich zur Therapie mit Placebo die mittleren Werte statistisch signifikant um 2,26 komplette Lungenvolumina, die umgewälzt werden müssen, um das Markergas auf 2,5% (ein Vierzigstel) seiner Ausgangskonzentration zu senken ($p < 0,0001$). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,81 [-2,23; -1,38]; $p < 0,0001$). Die erreichte Verbesserung der Lungenfunktion unter der Therapie von IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu Placebo ist vom Patienten wahrnehmbar.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels $LCI_{2,5}$)** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1\%$)

Auch das mittels Spirometrie erhobene forcierte Einsekundenvolumen (FEV_1) kann wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF liefern. Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung des Anteils des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent ($FEV_1\%$) über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX19-445-116 11,01 Prozentpunkte ([95%-KI]: [6,89; 15,12]; $p < 0,0001$). Der Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX und zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,97 [0,59; 1,36]; $p < 0,0001$). Demnach kann auch mit dieser Messmethode unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX eine relevante Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen werden.

Der Unterschied der mittleren Veränderung von 11,01 Prozentpunkten im absoluten $FEV_1\%$ über die hier beobachtete Behandlungsdauer stellt für die Patienten ein sehr positives Ergebnis dar. Diese kann nicht nur durch eine unmittelbare Verbesserung der Atemnot erfahrbar sein, sondern stellt auch eine wesentliche Weiche für eine verbesserte Prognose. Besonders Patienten mit einer F508del/MF-Mutation und einer noch guten Lungenfunktion (wie die Patienten in dieser Studie) erfahren einen stetigen Lungenfunktionsverlust von ca. 4% pro Jahr. Somit ist eine anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion auf hochnormale Werte für so lange wie möglich von großer prognostischer Bedeutung. Zudem ist, aufgrund der prädiktiven Wertigkeit des FEV_1 für die Mortalität, das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels $FEV_1\%$)** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung

⁴ $LCI_{2,5}$: Anzahl der Lungenumschläge, die erforderlich sind, um die endtidale Inertgaskonzentration auf 1/40 des Startwertes zu reduzieren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Wachstumsparameter

(Body Mass Index (BMI), BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)

Der BMI, das Körpergewicht und die Körpergröße stellen bei Patienten mit CF wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. In der Studie VX19-445-116 ergab sich anhand der MMRM-Analyse eine Differenz der mittleren absoluten Veränderung des BMI zu Woche 24 um 0,66 kg/m², die statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX war ([95%-KI]: [0,37; 0,95]; p<0,0001) und zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,83 [0,45; 1,21]; p<0,0001). Dieser positive Effekt bleibt auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten: Beim z-Score des BMI betrug die Differenz der mittleren absoluten Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse 0,28. Der Effekt ist ebenfalls statistisch signifikant ([95%-KI]: [0,14; 0,41]; p<0,0001) und zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,75 [0,37; 1,12]; p=0,0001).

Auch der z-Score des Körpergewichts zeigt einen positiven Effekt: So ergab sich bei der Differenz der mittleren absoluten Änderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von 0,23 ([95%-KI]: [0,14; 0,32]; p<0,0001) zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,92 [0,53; 1,30]; p<0,0001).

Die Daten zum z-Score der Körpergröße deuten darauf hin, dass unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX die meisten Patienten ein physiologisches Wachstum zeigen (Differenz der mittleren absoluten Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse: 0,05 ([95%-KI]: [-0,01; 0,10]; p=0,1064)). Daher kann von einer Stabilisierung des Wachstums ausgegangen werden.

Insgesamt zeigen die Studiendaten eine Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) der Wachstumsparameter unter der Therapie von IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu Placebo.

Für den **Morbiditätsendpunkt Wachstumsparameter** liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Schweißchlorid-Konzentration wird zur confirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR-Kanalproteins ab. Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration betrug in der Studie VX19-445-116 -51,18 mmol/L ([95%-KI]: [-55,31; -47,05]; p<0,0001). Der Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX und zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -4,46 [-5,13; -3,79]; p<0,0001). Der Messwert unter der Therapie mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IVA/TEZ/ELX liegt deutlich unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L und zeigt, dass IVA/TEZ/ELX bei diesen Patienten in den gewählten, körperrgewichtabhängigen Dosierungen, eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR-Kanalprotein hat, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Aktivität durch IVA/TEZ/ELX spricht. Der deutliche und statistisch signifikante Abfall der Schweißchlorid-Konzentration zeigt darüber hinaus, dass die Wahl der gewichtsabhängigen Dosierung eine adäquate Exposition gewährleistet.

Die deutliche, signifikante, klinisch relevante Absenkung des **Morbiditätspunkts Schweißchlorid-Konzentration** unter IVA/TEZ/ELX wird als nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen **erheblichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)

Bei den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R („Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version], „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version], „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version]) ergaben sich in der Studie VX19-445-116 durchweg positive Änderungen unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX:

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist eine Differenz von mindestens 4 Punkten als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) etabliert und validiert. Für diese Analyse betrug der Anteil an Respondern unter IVA/TEZ/ELX über 24 Wochen für die Kinder-Version des CFQ-R 60,0%; im Placebo-Arm waren es 32,8%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX, das relative Risiko (RR) beträgt 1,75 ([95%-KI]: [1,16; 2,65]; p=0,0075). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass es unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX zu einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte kommt, im Vergleich zu Placebo um 75% erhöht. In der Eltern-Version betrug der Anteil an Respondern unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX über 24 Wochen 65,0%; im Placebo-Arm 37,7%. Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX, das RR beträgt 1,67 ([95%-KI]: [1,17; 2,39]; p=0,0050), somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass es unter Behandlung mit IVA/TEZ/ELX zu einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte kommt im Vergleich zu Placebo um 67% erhöht.

In der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version] war bei Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung ein deutlicher Vorteil für IVA/TEZ/ELX zu beobachten: Der Anteil an Respondern unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX über 24 Wochen betrug 50,0%; im Placebo-Arm waren es 26,2%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX, das RR beträgt 1,85 ([95%-KI]: [1,14; 3,00]; p=0,0125). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass es unter Behandlung mit IVA/TEZ/ELX zu einer Verbesserung um 15 Punkte kommt, im Vergleich zu Placebo um 85% erhöht. Auch in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R zeigten die Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung für die Kinder- und Eltern-Version einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

numerischen Vorteil für IVA/TEZ/ELX; die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant (Kinder-Version: RR 1,70 ([95%-KI]: [0,92; 3,13]; p=0,0884); Eltern-Version: RR 1,56 ([95%-KI]: [0,70; 3,50]; p=0,2766)).

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätspunkt Symptomatik** (gemessen anhand des CFQ-R-Fragebogens) eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **geringen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Fazit zur Morbidität

Für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren zeigte sich in der RCT VX19-445-116 unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX im Vergleich zur zVT insgesamt eine erhebliche Verbesserung der Lungenfunktion (LCI_{2,5} sowie FEV₁%) sowie eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Wachstumsparameter. Auch konnte ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Abfall der Schweißchlorid-Konzentration beobachtet werden. Zudem verbesserte sich unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX die Symptomatik gemessen mittels des CFQ-R-Fragebogens.

Gleiche Effekte konnten ebenfalls in der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX beobachtet werden (ausführliche Beschreibung der Daten siehe Modul 4 A).

Für die Studie VX18-445-106 sowie der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurden pulmonale Exazerbationen nach der jeweiligen Definition des teilnehmenden Zentrums im Rahmen der Morbidität betrachtet. Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod. Eine Verhinderung bzw. Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapielevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird. Zudem misst der G-BA vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression in der Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren besondere Bedeutung zu. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen. Lebensverkürzende Komplikationen wie z. B. pulmonale Exazerbationen können so verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden.

In der Studie VX18-445-106 wiesen insgesamt 4 Patienten von 37 Patienten (10,8%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Ein Patient von 37 Patienten (2,7%) wies mindestens eine mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 1 Patient von 37 Patienten (2,7%) wies mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Bis einschließlich Woche 48 (Verlängerungsstudie VX19-445-107) trat bei insgesamt 5 Patienten von 66 Patienten (7,6%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Vier dieser 5 Patienten hatten bereits eine pulmonale Exazerbation während der Hauptstudie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Studie VX18-445-106) und hatten den F508del/MF-Genotyp⁵. Ein Patient von 66 Patienten (1,5%) wies bis Woche 48 mindestens eine mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 1 Patient von 66 Patienten (1,5%) wies mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Insgesamt traten unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX vergleichsweise wenige pulmonale Exazerbationen auf. Dies veranschaulichen auch die Ergebnisse aus der Studie VX19-445-116, bei der IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT verglichen wurde; in der Studie betrug der Anteil an Patienten mit Ereignis im IVA/TEZ/ELX-Arm lediglich 1,7%. Im Placebo-Arm waren es dagegen 26,2% der Patienten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX (RR 0,06 ([95%-KI]: [0,01; 0,46]; p=0,0066)) (siehe auch Abschnitt Sicherheit/Verträglichkeit).

Zusammenfassend können in allen für die Nutzenbewertung relevanten Studien (VX19-445-116, VX18-445-106, VX19-445-107) bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation durchweg positive Ergebnisse unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX in der Kategorie Morbidität erzielt werden. Für alle Studien liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor. Im Vergleich zur zVT wird unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX der Gesundheitszustand der Patienten mit F508del/MF-Mutation nachhaltig verbessert. Für die **Kategorie Morbidität** liegt daher ein **erheblicher Zusatznutzen** vor, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels LCI_{2,5} und FEV₁%), der absoluten Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, sowie den Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Bei den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R zeigten sich bezüglich der Analyse der Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Studie VX19-445-116 bei sechs von neun Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R numerische Vorteile in mindestens einer der Fragebogen-Versionen (Domäne „Vitalität“: RR 1,45 [0,55; 3,84]; p=0,4514; Domäne „Gefühlslage“ [Kinder-Version]: RR 1,43 [0,54; 3,83]; p=0,4742; Domäne „soziale Einschränkungen“: RR 1,65 [0,63; 4,28]; p=0,3068; Domäne „Körperbild“: Kinder-Version RR 1,53 [0,77; 3,02]; p=0,2259 und Eltern-Version RR 1,71 [0,84; 3,52]; p=0,1417; Domäne „Therapiebelastung“: Kinder-Version RR 1,26 [0,63; 2,51]; p=0,5161 und Eltern-Version RR 1,05 [0,56; 1,96]; p=0,8841; Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“: RR 1,20 [0,60; 2,40]; p=0,6030), diese sind jedoch für alle untersuchten Domänen zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

⁵ Der Mutationsstatus für den einen Patienten, der erst in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 eine pulmonale Exazerbation aufwies, ist für die bisherige Interimsanalyse der Verlängerungsstudie noch nicht bekannt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch in der Zulassungsstudie VX18-445-106 zeigten Patienten eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität.

Zusammenfassend können in den Studien VX19-445-116 sowie VX18-445-106 diverse numerische Vorteile unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachtet werden. Für die betrachteten Studien liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor. Im Vergleich zur zVT kommt es zwar für Patienten mit F508del/MF-Mutation unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX zu Vorteilen in der Lebensqualität, diese sind jedoch nicht statistisch signifikant. In der Gesamtschau der Ergebnisse ist daher ein **Zusatznutzen** in der **Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt**.

Mortalität*Anzahl der Todesfälle*

Im Studienverlauf aller drei relevanten Studien VX19-445-116, VX18-445-106 und VX19-445-107 trat kein Todesfall auf.

Eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit IVA/TEZ/ELX im Indikationsgebiet⁶ als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten⁷ beruht, zeigt, dass die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit F508del/MF-Mutation erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Die Überlebensvorteile erweisen sich als umso ausgeprägter, je früher mit der Behandlung begonnen wird.

Für Patienten mit einem Beginn ihrer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX ab dem sechsten Lebensjahr ergibt das Modell im Vergleich zu BSC einen geschätzten Zugewinn von 25,6 Lebensjahren (lebenslange Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100%) bzw. von 25,2 Lebensjahren (lebenslange Behandlung und eine Therapiepersistenz von 99,93%).

Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von mindestens 25 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, **weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts** für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet, deren derzeitige mediane Lebenserwartung bei Behandlung mit BSC (d. h. der zVT) lediglich 38,9 Jahre beträgt. Dieser prognostizierte Effekt bezüglich der Lebenszeitverlängerung wird hier nicht zur direkten Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, fließt jedoch in die Gesamtschau des Zusatznutzens mit ein.

⁶ Zulassungsstudie VX18-445-106

⁷ Datenregister des UK CF Registry

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), die während der Behandlung auftraten

In der Studie VX19-445-116 traten unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu Placebo insgesamt weniger UE sowie schwerwiegende UE (SUE) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jedoch nicht statistisch signifikant (Anzahl der Patienten mit UE: RR beträgt 0,86 ([95%-KI]: [0,74; 0,99]; p=0,0332; Anzahl der Patienten mit SUE: RR beträgt 0,45 ([95%-KI]: [0,15; 1,39]; p=0,1654)). Der Anteil an Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4) war in beiden Behandlungsarmen identisch (jeweils 3,3%). Nur ein Patient wies ein UE (Hautauschlag) auf, das zum Abbruch der Therapie mit IVA/TEZ/ELX führte. Es handelte sich um ein schweres UE, das nach Absetzen der Studienmedikation wieder abgeklungen ist.

Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT)

Bei der Detailanalyse aller UE nach SOC und PT für die Studie VX19-445-116 ergeben sich signifikante Vorteile für die Therapie mit IVA/TEZ/ELX: Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX (RR 0,64 ([95%-KI]: [0,46; 0,90]; p=0,0110)). Insbesondere das PT Schmerzen im Oropharynx, der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums trat deutlich seltener unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX auf (RR 0,25 ([95%-KI]: [0,08; 0,86]; p=0,0270); auch das PT Husten kam unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX seltener vor (RR 0,55 ([95%-KI]: [0,32; 0,94]; p=0,0297)).

Des Weiteren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR 0,65 ([95%-KI]: [0,43; 0,98]; p=0,0398)). Für das PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose dieser SOC zeigen sich erhebliche Vorteile für IVA/TEZ/ELX. Der Anteil an Patienten mit Ereignis im IVA/TEZ/ELX-Arm betrug lediglich 1,7%; im Placebo-Arm dagegen 26,2%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX (RR 0,06 ([95%-KI]: [0,01; 0,46]; p=0,0066)). Wie bereits zuvor im Abschnitt der Morbidität erwähnt, erachtet auch der G-BA eine Verhinderung bzw. Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen als Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird. Durch einen frühen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren kann eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden. Angesichts der besonderen Belastung durch pulmonale Exazerbationen sind die Ergebnisse, die in der Studie VX19-445-116 unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX erreicht wurden, von besonderer Bedeutung. Hervorzuheben ist zudem, dass im IVA/TEZ/ELX-Arm bei ca. 74 der Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotikatherapie bekamen, auch im Verlauf der Studie keine Antibiotikatherapie verabreicht wurde. Im Placebo-Arm waren es ca. 33% der Patienten, die während der Studie keine Antibiotikatherapie erhielten. Bei Betrachtung der Patienten, die zu Studienbeginn keine i. v. Antibiotikatherapie bekamen, wurde bei keinem der Patienten im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IVA/TEZ/ELX-Arm im Verlauf der Studie eine i. v. Antibiotikatherapie verabreicht. Im Placebo-Arm waren es ca. 86% der Patienten, die auch im Verlauf der Studie weiterhin keine i. v. Antibiotikatherapie erhielten.

Neben den Vorteilen in den SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigten sich zudem Vorteile in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zugunsten von IVA/TEZ/ELX (RR 0,60 ([95%-KI]: [0,39; 0,94]; p=0,0252)). Insbesondere für das PT Abdominalschmerz der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigten sich Vorteile zugunsten von IVA/TEZ/ELX (RR 0,30 ([95%-KI]: [0,12; 0,76]; p=0,0111)).

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der häufigen SUE; zudem traten keine schweren UE auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.

Die zuvor beschriebenen Vorteile für IVA/TEZ/ELX, werden als bedeutsame Vermeidung von UE eingestuft und begründen damit einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den UE von besonderem Interesse (erhöhte Transaminasewerte, Hautausschlag).

Fazit zur Sicherheit/Verträglichkeit

IVA/TEZ/ELX erwies sich allgemein als sicher und gut verträglich. Unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX können insgesamt UE vermieden werden. Insbesondere hinsichtlich des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose ergab sich ein sehr deutlicher Effekt zu einer geringeren Häufigkeit unter IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu Placebo (RR 0,06 ([95%-KI]: [0,01; 0,46]; p=0,0066)). Diese für die Krankheitsprogression relevante und für Patienten unmittelbar wahrnehmbare Reduktion von pulmonalen Exazerbationen ist ein deutlicher Hinweis der zusätzlichen Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX im Vergleich zur zVT.

Auch in der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 erwies sich IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit F508del/MF-Mutation von 6 bis 11 Jahren allgemein als sichere und gut verträgliche Therapie (ausführliche Beschreibung der Daten siehe Modul 4 A).

Zusammenfassend können in allen für die Nutzenbewertung relevanten Studien (VX19-445-116, VX18-445-106, VX19-445-107) bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation durchweg sehr gute Ergebnisse unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX in der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit erzielt werden. Über alle Studien hinweg liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor. Im Vergleich zur zVT werden unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX Vorteile in der Sicherheit/Verträglichkeit gesehen; insbesondere wird eine verringerte Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose beobachtet. Für die Kategorie **Sicherheit/Verträglichkeit** liegt daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation schreitet aufgrund des fast vollständigen Fehlens der CFTR-Funktion die CF-Erkrankung sehr schnell voran. Bisher stehen für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation ausschließlich symptomatische Therapien im Sinne einer BSC zur Verfügung. Daher besteht ein bisher nicht gedeckter hoher medizinischer Bedarf für diese Patienten. 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 RCT VX19-445-116, ergänzt durch die Daten der Zulassungsstudie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie Studie VX19-445-107 zeigen, dass IVA/TEZ/ELX bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren positive, patientenrelevante Effekte hat und deutliche Vorteile gegenüber der zVT aufweist. Mit IVA/TEZ/ELX steht für CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf zu decken vermag: Durch das Wirkprinzip von IVA/TEZ/ELX profitiert der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus. Die Daten der 6 bis 11-jährigen Patienten mit F508del/MF-Mutation zu den Wirksamkeitsparametern und zur Sicherheit/Verträglichkeit weisen gleichgerichtete Effekte zu den älteren Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation auf. Dies ist umso beachtenswerter, da ältere Patienten aufgrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung eine schlechtere Ausgangslage haben. Für Patienten ab 12 Jahren hat der G-BA IVA/TEZ/ELX auf Basis der sehr guten Evidenz und der Diskussion im Stellungnahmeprozess mit den klinischen Experten einen Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen. Von klinischen Experten wird die Tripel-Therapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet.

Die Daten der Studie VX19-445-116 ergeben in der Kategorie Morbidität auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte für die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT insgesamt einen Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels $LCI_{2,5}$ und $FEV_1\%$), der absoluten Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, sowie den Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen numerische Vorteile gegenüber der zVT vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird unter IVA/TEZ/ELX überwiegend verbessert, erreicht aber noch keine statistische Signifikanz. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität daher nicht belegt.

In beiden Behandlungsarmen traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit IVA/TEZ/ELX im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit F508del/MF-Mutation beruht, veranschaulicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu BSC gesteigert werden kann (geschätzter Zugewinn von 25,6 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100% bzw. von 25,2 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung und einer Therapiepersistenz von 99,93%).

Es liegt ein sehr gutes Sicherheit-/Verträglichkeitsprofil vor. Im Vergleich zur zVT werden unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX Vorteile in der Sicherheit/Verträglichkeit gesehen; insbesondere wird eine verringerte Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose beobachtet. Für die Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit liegt daher ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Summarisch ergibt sich in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für **IVA/TEZ/ELX im gesamten Anwendungsgebiet A** gegenüber der zVT BSC ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**.

Anwendungsgebiet B (Patienten mit hF508del-Mutation)

Im Folgenden wird der Zusatznutzen für Anwendungsgebiet B für das Gesamtkollektiv (Studienergebnisse der Zulassungsstudie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107, indirekte Vergleiche sowie Evidenztransfer von Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) in den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet.

Morbidität***Absolute Veränderung des LCI_{2,5}***

Der LCI ist ein sensitiver Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen und gibt somit die CF-bedingten Beeinträchtigungen der Lungenabschnitte wieder, in denen die CF-Lungenerkrankung ihren Ausgang nimmt. Die mittlere absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX18-445-106 -2,00 ([95%-KI]: [-2,69; -1,31]; p<0,0001). Für die Patienten sinken somit unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX die mittleren Werte statistisch signifikant um 2 komplette Lungenvolumina, die umgewälzt werden müssen, um das Markergas auf 2,5% (ein Vierzigstel) seiner Ausgangskonzentration zu senken (p<0,0001). Dies entspricht einer deutlichen, patientenrelevanten Verbesserung der Ventilationshomogenität und somit der Lungenfunktion. In der Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106 (Studie VX19-445-107) hielt dieser Effekt bei den Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation an (-1,91 ([95%-KI]: [-2,28; -1,54])).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der adjustierte indirekte Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung um mehr als ein komplett umzuwälzendes Lungenvolumen ($LCI_{2,5}$: Δ Least Square (LS) Mittelwert (MW) -1,2 ([95%-KI]: [-1,7; -0,6])). Auch im indirekten Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX18-445-106 zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des $LCI_{2,5}$ ($LCI_{2,5}$: Δ LS MW -0,89 ([95%-KI]: [-1,60; -0,18]; $p=0,0148$)⁸.

Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1\%$)

Das mittels Spirometrie erhobene FEV_1 kann ebenfalls wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF liefern. Die mittlere absolute Veränderung von $FEV_1\%$ über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX18-445-106 12,01 Prozentpunkte ([95%-KI]: [7,99; 16,02]; $p<0,0001$); das Ergebnis ist statistisch signifikant. Demnach kann auch mit dieser Messmethode unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX eine statistisch signifikante Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen werden. In der Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106 (Studie VX19-445-107) bestätigte sich dieses Ergebnis für die Patienten mit hF508del-Mutation (12,2 Prozentpunkte ([95%-KI]: [7,8; 16,6])). Eine mittlere Verbesserung von 12 Prozentpunkten im absoluten $FEV_1\%$ über die hier beobachtete Behandlungsdauer stellt für die Patienten ein positives Ergebnis dar. Diese kann nicht nur durch eine unmittelbare Verbesserung der Atemnot erfahrbar sein, sondern stellt auch eine wesentliche Weiche für eine verbesserte Prognose. Besonders Patienten mit einer hF508del-Mutation mit einer noch guten Lungenfunktion (wie die Patienten in dieser Studie) erfahren einen stetigen Lungenfunktionsverlust von ca. 4% pro Jahr. Somit ist eine anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion auf möglichst hochnormale Werte für so lange wie möglich von großer prognostischer Bedeutung. Zudem bedeutet, aufgrund der prädiktiven Wertigkeit von FEV_1 für die Mortalität, das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Der adjustierte indirekte Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung von mehr als 8 Prozentpunkten im absoluten $FEV_1\%$ (Δ LS MW 8,6 ([95%-KI]: [4,1; 13,1])). Auch im indirekten Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX18-445-106 zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des $FEV_1\%$ ($FEV_1\%$: Δ LS MW 11,5 ([95%-KI]: [7,9; 15,1]; $p<0,0001$). Eine statistisch signifikante Verbesserung des $FEV_1\%$ zeigte sich auch im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ($FEV_1\%$: Δ LS MW 10,0 ([95%-KI]: [6,0; 13,9]; $p<0,0001$)). Ähnliche Ergebnisse wie bei dem zuvor beschriebenen indirekten Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurden auch bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation unter der Therapie mit

⁸ Für den Endpunkt $LCI_{2,5}$ ist kein indirekter Vergleich basierend auf der Studie VX18-445-106 gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) möglich, da der Endpunkt $LCI_{2,5}$ in der Studie zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX15-661-113) nur im Rahmen einer explorativen Substudie erhoben wurde und nur eine unzureichende Anzahl an verwertbaren Tests vorlag.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IVA/TEZ/ELX im direkten Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beobachtet (VX18-445-109 Differenz der adjustierten mittleren Änderung FEV₁% anhand MMRM-Analyse: 10,15 [8,18; 12,12], p<0,001).

*Absolute Veränderung der Wachstumsparameter**(BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)*

Der BMI, das Körpergewicht und die Körpergröße stellen bei Patienten mit CF wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. In der Studie VX18-445-106 ergab sich unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX anhand der MMRM-Analyse eine mittlere absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 um 1,14 kg/m², die statistisch signifikant ist ([95%-KI]: [0,58; 1,71]; p=0,0008). Dieser positive Effekt blieb auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten: Beim z-Score des BMI betrug die mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse 0,41, die ebenfalls signifikant ist ([95%-KI]: [0,18; 0,63]; p=0,0018). Es ist hervorzuheben, dass die deutliche absolute Verbesserung von 1,14 kg/m² bei diesen 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). Der in der Studie VX18-445-106 beobachtete Behandlungseffekt für den BMI blieb über weitere 24 Wochen der Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 erhalten (Zunahme von 1,27 kg/m² ([95%-KI]: [0,96; 1,57]) bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation). Auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung blieb der positive Effekt erhalten (mittlere absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score anhand der MMRM-Analyse von 0,34 ([95%-KI]: [0,22; 0,45] bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation)) und das Gewicht konnte stabilisiert werden. Die Stabilisierung des Gewichts (≥50 BMI-Perzentile) ist ein wichtiges Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen.

Auch der z-Score des Körpergewichts zeigte einen positiven Effekt: So ergab sich bei der mittleren absoluten Änderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von 0,23 ([95%-KI]: [0,06; 0,40]; p=0,0110).

Die Daten zum z-Score der Körpergröße deuten darauf hin, dass unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX die meisten Patienten ein physiologisches Wachstum zeigen (mittlere absolute Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse: 0,00 ([95%-KI]: [-0,11; 0,11]; p=0,9886)), daher kann von einer Stabilisierung des Wachstums ausgegangen werden. In der Verlängerungsstudie konnte über weitere 24 Wochen eine Stabilisierung des Wachstums beobachtet werden (mittlere absolute Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 48 anhand der MMRM-Analyse: 0,02 ([95%-KI]: [-0,04; 0,07]) bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation).

In der Gesamtschau zeigen die zuvor beschriebenen Studiendaten eine Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) der Wachstumsparameter und somit ergibt sich insgesamt eine verbesserte Entwicklung der Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der adjustierte indirekte Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt sowohl für den BMI als auch für den BMI z-Score eine statistisch signifikante Verbesserung (BMI: Δ LS MW 0,5 ([95%-KI]: [0,2; 0,9]); BMI z-Score: Δ LS MW 0,2 ([95%-KI]: [0,1; 0,4])). Auch im indirekten Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX18-445-106 zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Wachstumsparameter (BMI z-Score: Δ LS MW 0,29 ([95%-KI]: [0,13; 0,46]; $p=0,0004$); Körpergewicht z-Score: Δ LS MW 0,20 ([95%-KI]: [0,08; 0,31]; $p=0,0006$)). Eine statistisch signifikante Verbesserung zeigte sich auch im Vergleich gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (BMI z-Score: Δ LS MW 0,42 ([95%-KI]: [0,24; 0,59]; $p<0,0001$); Körpergewicht z-Score (Δ LS MW 0,28 ([95%-KI]: [0,16; 0,40]; $p<0,0001$)). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX im direkten Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beobachtet (Studie VX18-445-109 Differenz der adjustierten mittleren Änderung BMI anhand MMRM-Analyse: 1,44 [1,07; 1,82]; $p<0,0001$).

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Schweißchlorid-Konzentration wird zur confirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR-Kanalproteins ab. Die Schweißchlorid-Konzentration fiel in der Studie VX18-445-106 nach 24-wöchiger Behandlung mit IVA/TEZ/ELX im Mittel um 68,89 mmol/L (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse: -68,89 mmol/L ([95%-KI]: [-73,87; -63,92]; $p<0,0001$)). Der Messwert unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX liegt deutlich unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L und zeigt, dass IVA/TEZ/ELX bei diesen Patienten in den gewählten, körperrgewichtabhängigen Dosierungen, eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR-Kanalprotein hat, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Aktivität durch IVA/TEZ/ELX spricht. Der deutliche und statistisch signifikante Abfall der Schweißchlorid-Konzentration zeigt darüber hinaus, dass die Wahl der gewichtsabhängigen Dosierung eine adäquate Exposition gewährleistet. Die Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration hielt in der Verlängerungsstudie an (mittlere absolute Veränderung bei Patienten mit hF508del-Mutation zu Woche 48 anhand der MMRM-Analyse: -73,3 mmol/L ([95%-KI]: [-77,5; -69,2])).

Der adjustierte indirekte Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung der Schweißchlorid-Konzentration um 28,2 mmol/L (Δ LS MW -28,2 ([95%-KI]: [-32,9; -23,4])). Im direkten Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation konnte unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration gezeigt werden (Studie VX18-445-109 Differenz der adjustierten mittleren Änderung Schweißchlorid-Konzentration anhand MMRM-Analyse: -42,78 [-46,25; -39,31], $p<0,001$).

Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod. Eine Verhinderung bzw. Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird. Zudem misst der G-BA vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression in der Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren besondere Bedeutung zu. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen. Lebensverkürzende Komplikationen wie z. B. pulmonale Exazerbationen können so verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden. In der Studie VX18-445-106 wies kein Patient eine pulmonale Exazerbation auf; dementsprechend wies auch kein Patient mindestens eine mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation oder mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. In der Verlängerungsstudie VX19-445-107, bei der sowohl Patienten mit hF508del-Mutation als auch Patienten mit F508del/MF-Mutation betrachtet wurden, trat nach einer weiteren 24-wöchigen Behandlung (Behandlungswoche 48) mit IVA/TEZ/ELX lediglich bei einem⁹ von 66 Patienten mindestens eine pulmonale Exazerbation auf (1,5%). Wie wichtig eine frühe Intervention mit einem CFTR-Modulator im Kindesalter ist, zeigen Daten aus dem deutschen Mukoviszidose-Register: Im gesamten Jahr 2019 wiesen mehr als 30% der 6 bis 11-jährigen Kinder, ungeachtet des Genotyps, eine antibiotisch behandelte pulmonale Exazerbation auf. Die Mehrheit der betroffenen Kinder in dieser Altersgruppe (77,3%) wird bislang nicht mit einem CFTR-Modulator therapiert. Durch einen frühen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren kann eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale Exazerbationen des adjustierten indirekten Vergleichs von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 sind im Abschnitt Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT dargestellt. Ein indirekter Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber beiden zVT Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) basierend auf der Studie VX18-445-106 wurde für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen aufgrund der kleinen Stichprobengrößen und Unterschiede in der Datenerhebung bei den eingeschlossenen Studien nicht durchgeführt. Anstelle dessen wurde der nachfolgende deskriptive Vergleich der Ereignisraten der pulmonalen Exazerbationen zwischen den Studien durchgeführt, wo möglich: Unter der 24-wöchigen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX wies in der Studie VX18-445-106 keiner der 29 Patienten mit hF508del-Mutation mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Dementsprechend wies auch kein Patient mindestens eine mit i. v. Antibiotika

⁹ In der Verlängerungsstudie VX19-445-107, in der die pulmonalen Exazerbationen der Hauptstudie VX18-445-106 mit eingehen, kam es insgesamt zu 6 pulmonalen Exazerbationen bei 5 Patienten. Vier dieser Patienten hatten bereits eine pulmonale Exazerbation während der Hauptstudie und hatten den F508del/MF-Genotyp. Der Mutationsstatus für den einen Patienten, der erst in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 eine pulmonale Exazerbation aufwies, ist für die bisherige Interimsanalyse der Verlängerungsstudie noch nicht bekannt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation oder mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor hingegen wiesen in der Studie VX14-809-109 20 von 103 Patienten (19,4%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Sieben Patienten (6,8%) wiesen mindestens eine mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 8 Patienten (7,8%) wiesen mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf.

Die Daten der Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation zeigen im direkten Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine statistisch signifikante Verbesserung der pulmonalen Exazerbationen unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX (Studie VX18-445-109 RR: 0,28 [0,15; 0,53]; $p < 0,001$)¹⁰. Hierbei handelt es sich gemäß G-BA um eine nachweisliche Verbesserung des Gesundheitszustandes, die patientenrelevant ist und die vom G-BA zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation herangezogen wurde.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Bei den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R („Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version], „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version], „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version],) waren durchwegs positive Änderungen unter IVA/TEZ/ELX in der Studie VX18-445-106 zu verzeichnen. Zudem waren alle Veränderungen statistisch signifikant:

In der Domäne „Atmungssystem“ ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 5,59 Punkten ([95%-KI]: [2,59; 8,59]; $p = 0,0008$) in der Kinder-Version und von 7,02 Punkten ([95%-KI]: [4,20; 9,84]; $p < 0,0001$) in der Eltern-Version. In der Domäne „Gewichtsprobleme“ ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 17,94 Punkten ([95%-KI]: [11,89; 24,00]; $p < 0,0001$). In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 9,56 Punkten ([95%-KI]: [4,39; 14,72]; $p = 0,0009$) in der Kinder-Version und von 10,68 Punkten ([95%-KI]: [6,29; 15,08]; $p < 0,0001$) in der Eltern-Version. Für die Verlängerungsstudie VX19-445-107 liegen bisher lediglich Daten für die Kinder-Version der Domäne „Atmungssystem“ vor. Der in der Studie VX18-445-106 beobachtete positive Behandlungseffekt blieb in der Verlängerungsstudie erhalten (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 12,9 Punkten ([95%-KI]: [10,4; 15,4])). Die Auswertungen für die Eltern-Version der Domäne „Atmungssystem“ sowie für die nichtrespiratorischen Domänen des CFQ-R [Kinder- sowie Eltern-Versionen] sind in der bisherigen Interimsanalyse noch nicht berücksichtigt; auch liegen keine Analysen getrennt nach Genotyp vor.

Der adjustierte indirekte Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt für die Symptomatik in der betrachteten Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] vergleichbare Effekte

¹⁰ In der Studie VX18-445-109 wurden pulmonale Exazerbationen ausschließlich als UE über den PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose erhoben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Δ LS MW 3,0 ([95%-KI]: [-2,2; 8,1]) bzw. RR für die Responderanalyse 1,7 ([95%-KI]: [1,0; 3,0]). Auch im indirekten Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber beiden zVT Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) basierend auf der Studie VX18-445-106 war die Symptomatik (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]) zwischen IVA/TEZ/ELX und Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vergleichbar (Lumacaftor/Ivacaftor: Δ LS MW 3,2 ([95%-KI]: [-0,6; 7,0]; $p=0,0969$); Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor): Δ LS MW 2,5 ([95%-KI]: [-1,7; 6,6]; $p=0,2412$)).

Im direkten Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation konnten in der Symptomatik statistisch signifikante positive Effekte beobachtet werden (Domäne „Atmungssystem“ und „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R¹¹). Diese Vorteile sowie die Vorteile bei dem Endpunkt pulmonale Exazerbation wurden vom G-BA als relevante Effekte eingestuft und zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation herangezogen.

Fazit zur Morbidität

Insgesamt wird unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX der Gesundheitszustand der Patienten mit hF508del-Mutation nachweislich verbessert. Für die **Kategorie Morbidität** liegt für diese Patienten daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor, der vor allem in der Verbesserung der Lungenfunktion, der Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, der niedrigen Rate an pulmonalen Exazerbationen sowie den Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Bei den Domänen zur Lebensqualität der Kinder-Versionen des CFQ-R waren in der Studie VX18-445-106 bei zwei von sechs der Versionen signifikante Änderungen unter IVA/TEZ/ELX zu verzeichnen (Domäne „Gefühlslage“: mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,48 Punkten [0,47; 6,50]; $p=0,0253$; Domäne „Körperbild“: mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,54 Punkten [1,16; 5,93]; $p=0,0051$). Bei den Domänen zur Lebensqualität der Eltern-Version des CFQ-R waren bei drei von acht der Versionen signifikante Änderungen unter IVA/TEZ/ELX zu beobachten (Domäne „körperliches Wohlbefinden“: mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,20 Punkten [0,12; 6,27]; $p=0,0424$; Domäne „Vitalität“: mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 4,72 Punkten [1,69; 7,76]; $p=0,0036$; Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“: mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 9,74 Punkten [6,32; 13,17]; $p<0,0001$). In Zusammenschau der Ergebnisse des CFQ-R zur

¹¹ Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene wurden gemeinsam ausgewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität in der Studie VX18-445-106 ergeben sich statistisch signifikante Vorteile in diversen Domänen.

Für Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation konnten unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX Vorteile gegenüber der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gezeigt werden: In den Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Rollenfunktion“, „Therapiebelastung“ sowie „subjektive Gesundheitseinschätzung“ ergaben sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)¹². Der Vorteil in den Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Rollenfunktion“, „Therapiebelastung“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R wurde vom G-BA als relevanter Effekt eingestuft und zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX bei Patienten ab 12 Jahren herangezogen.

Unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX kommt es zu einer Verbesserung der Lebensqualität für Patienten mit hF508del-Mutation. In der Gesamtschau der Ergebnisse der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** ist ein **beträchtlicher Zusatznutzen** festzustellen.

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Es trat im Studienverlauf der Studie VX18-445-106 (Anwendungsgebiet B) sowie während der Verlängerungsphase (Studie VX19-445-107) kein Todesfall auf. Ebenso kam es bei den Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX im Studienverlauf der Studie VX18-445-109 zu keinem Todesfall.

Eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel IVA/TEZ/ELX (Zulassungsstudie VX18-445-106) und den zVT Lumacaftor/Ivacaftor (Studie VX14-809-109) bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX16-661-115) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten (aus dem Datenregister United Kingdom CF Registry) beruht, zeigt, dass die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit hF508del-Mutation erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Die Überlebensvorteile erweisen sich als umso ausgeprägter, je früher mit der Behandlung begonnen wird.

Für Patienten mit einem Beginn ihrer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX ab dem sechsten Lebensjahr ergibt das Modell im Vergleich zu den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen geschätzten Zugewinn von durchschnittlich 14,0 Lebensjahren (lebenslange Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100%) bzw. von durchschnittlich 14,2 Lebensjahren (bei lebenslanger Behandlung und einer Therapiepersistenz von 99,89%).

Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von durchschnittlich mindestens 14 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt,

¹² Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene wurden gemeinsam ausgewertet.

weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet, deren derzeitige mediane Lebenserwartung bei Behandlung mit den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lediglich 48,2 bzw. 52,2 Jahre beträgt. Dieser prognostizierte Effekt bezüglich der Lebenszeitverlängerung wird hier nicht zur direkten Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, fließt jedoch in die Gesamtschau des Zusatznutzens mit ein.

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von UE zeigten sich im Rahmen der Studie VX18-445-106 keine Auffälligkeiten. Es traten keine SUE oder UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Lediglich ein Patient wies ein schweres UE (Grad 3 oder 4) auf. Auch während einer weiteren 24-wöchigen Behandlung (Verlängerungsstudie VX19-445-107) zeigte sich, dass die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX allgemein sicher und gut verträglich ist: Während dieser Phase wiesen zwei Patienten ein SUE auf, es traten keine schweren UE (Grad 3 oder 4) oder UE, die zum Therapieabbruch führten, auf.

Der adjustierte indirekte Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt eine statistisch signifikant geringere Anzahl an Patienten mit UE unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (RR 0,9 ([95%-KI]: [0,8; 1,0])). Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit SUE zeigte sich kein Unterschied (RR 0,4 ([95%-KI]: [0,1; 1,4])). In der Studie VX19-445-116 wies ein Patient ein UE auf, das zum Abbruch der Therapie mit IVA/TEZ/ELX führte. Im Placebo-Arm traten hingegen keine UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Aufgrund des nicht berechenbaren RR in Studie VX19-445-116 für das Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde zwischen der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT

In der Studie VX18-445-106 traten am häufigsten die UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (72,4%) auf, wobei das häufigste PT Husten (51,7%) war. Auch Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten häufig auf (55,2%) sowie UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (48,3%).

In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 traten am häufigsten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (42,2%).

Bei der Detailanalyse aller UE nach SOC und PT für die Studie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 ergaben sich keine Auffälligkeiten. Vielmehr unterstreichen die Daten die Wichtigkeit einer frühen Intervention mit einem CFTR-Modulator im Kindesalter. So traten bei CFTR-Modulator vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die nicht mit einem CFTR-Modulator vorbehandelt waren, seltener UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (50% vs. 93,3%) sowie der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (28,6% vs. 66,7%) auf. Auch das PT Husten kam bei den vorbehandelten Patienten deutlich seltener vor (28,6% vs. 73,3%).

Der adjustierte indirekte Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der Anzahl an Patienten mit infektiösen pulmonalen Exazerbationen der zystischen Fibrose (RR 0,1 ([95%-KI]: [0,0; 0,4])).

Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse

Während der Studie VX18-445-106 wiesen 17,2% der Patienten erhöhte Transaminasewerte auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer. Einen Hautausschlag wiesen 27,6% der Patienten auf; auch hier war kein Ereignis schwerwiegend oder schwer. Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose traten nicht auf. Unter der 24-wöchigen Verlängerung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX (Verlängerungsstudie VX19-445-107) verringerte sich die Ereigniszahl der erhöhten Transaminase (7,8%) sowie der Hautausschläge (3,1%); auch hier war kein Ereignis schwerwiegend oder schwer. In der Verlängerungsstudie wies ein Patient den PT infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose auf. Auch hier unterstreichen die Daten die Wichtigkeit einer frühen Intervention mit einem CFTR-Modulator, durch die eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden kann.

Der adjustierte indirekte Vergleich von IVA/TEZ/ELX gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt für die Anzahl an Patienten mit erhöhten Transaminasewerten keinen Unterschied (RR 2,1 ([95%-KI]: [0,4; 10,0])).

Auch ergeben sich insgesamt bei der Sicherheit/Verträglichkeit bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation keine auffälligen Abweichungen zu den Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation. Für Patienten ab 12 Jahren konnte gezeigt werden, dass ein sehr gutes Sicherheitsprofil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorliegt. Im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) konnte unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX eine stärkere Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden, die sich in einer deutlichen Reduktion der PT infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose und Husten äußerte.

Fazit zur Sicherheit/Verträglichkeit

IVA/TEZ/ELX ist insgesamt eine sehr gut verträgliche Therapie. Ein Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit** ist in der Gesamtschau jedoch **nicht belegt**.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Der progrediente, generell sehr schwere Krankheitsverlauf der CF-Patienten mit hF508del-Mutation 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. Die Daten der Studie VX18-445-106, ergänzt durch die Daten der Verlängerungsstudie Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VX19-445-107 sowie der indirekten Vergleiche zeigen, dass IVA/TEZ/ELX bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation positive, patientenrelevante Effekte hat. Die Daten der 6 bis 11-jährigen Patienten mit hF508del-Mutation zu den Wirksamkeitsparametern und zur Sicherheit/Verträglichkeit weisen gleichgerichtete Effekte zu den älteren Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation auf. Dies ist umso beachtenswerter, da ältere Patienten aufgrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung eine schlechtere Ausgangslage haben. Von klinischen Experten wird die Tripel-Therapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet. Für Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation hat der G-BA IVA/TEZ/ELX einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen. Auf Basis der in Modul 4 B dargelegten Übertragbarkeit der Evidenz dieser Altersgruppe auf die nun 6 bis 11-jährigen Patienten gilt dieser Zusatznutzen auch für die jüngere Patientengruppe und wird von weiterer Evidenz gestützt. Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte in der Gesamtschau aller verfügbaren Daten einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (absolute Verbesserung der Lungenfunktion, absolute Verbesserung [BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score] bzw. Stabilisierung [Körpergrößen z-Score] von Wachstumsparametern, Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, niedrige Rate an pulmonalen Exazerbationen sowie Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R) und einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX. Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil vor. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit nicht belegt. Daten einer Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel IVA/TEZ/ELX und den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit hF508del-Mutation beruht, veranschaulichen eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gesteigert werden kann (geschätzter Zugewinn von 14,0 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100% bzw. von 14,2 Lebensjahren bei lebenslanger Behandlung und einer Therapiepersistenz von 99,89%).

Summarisch ergibt sich in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für **IVA/TEZ/ELX im gesamten Anwendungsgebiet B** ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen.

Anwendungsgebiet C (Patienten mit F508del/Gating-Mutation)

Anhand des Phase-III-Studienprogramms der CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren (Studien VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) konnte die Wirksamkeit bei allen Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen tragen, gezeigt werden. Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

medicines for paediatrics der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Zudem liegt durch Anwendungsgebiet A Evidenz für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, vor. Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation spricht ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation auf die Therapie an; das Proteinprodukt des Allels mit der MF-Mutation (sofern überhaupt ein Proteinprodukt gebildet wird) wird nicht beeinflusst. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Effektivität von IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation wenigstens der Effektivität von Patienten mit F508del/MF-Mutation entspricht (siehe Abbildung 1-1 und deren Erläuterung). Dies wird auch von klinischen Experten bestätigt.

Für eine Übertragbarkeit der Daten von CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation auf Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit der gleichen Mutation, bzw. für die Übertragbarkeit von Daten anderer Genotypen sprechen die nachfolgenden Argumente:

- Es konnte eine konsistente Pharmakokinetik Exposition über die verschiedenen Genotypen hinweg in den Studien VX17-445-102 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation), VX17-445-103 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation) und VX18-445-104 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation; Patienten mit F508del/RF-Mutation) gezeigt werden.
- Es wurden robuste und klinisch relevante Wirksamkeitsdaten bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit entweder F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation beobachtet, die konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patienten ab 12 Jahren mit den gleichen Genotypen waren.
- Es konnten statistisch signifikante Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu Ivacaftor bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit dem gleichen Genotyp gezeigt werden.
- Zudem liegen bei jüngeren und älteren Patienten identische pathophysiologische Charakteristika vor, so dass zu erwarten ist, dass die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Charakteristika.

Durch die breite Zulassung von IVA/TEZ/ELX bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine Übertragbarkeit der Evidenz sowohl alters- auch als mutationsübergreifend; im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert.

Abbildung 1-1 veranschaulicht das Wirkprinzip der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX und der zVT Ivacaftor-Monotherapie bei verschiedenen Mutationskombinationen; es wird das Ansprechen des Proteinproduktes des CFTR-Allels mit MF-, F508del- bzw. Gating-Mutationen im CFTR-Gen auf den jeweiligen CFTR-Modulator gezeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

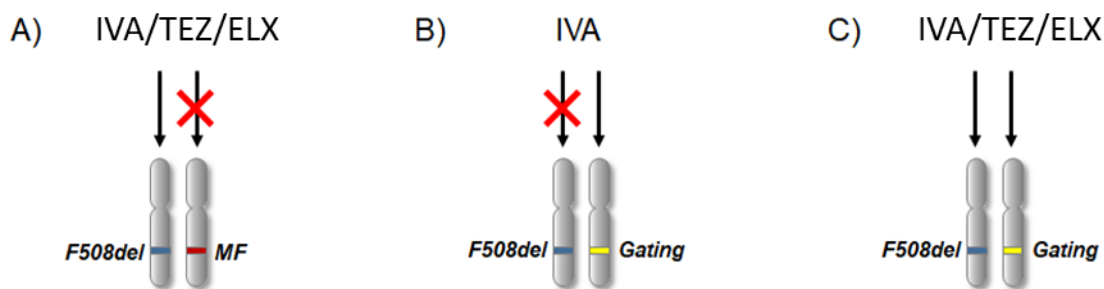


Abbildung 1-1: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und der zVT Ivacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen:

A) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei F508del/MF, B) Ivacaftor bei F508del/Gating bzw. C) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei F508del/Gating.

Quelle: Eigene Darstellung

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX spricht bei einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation an; das Proteinprodukt des Allels mit der MF-Mutation trägt nicht zur Wirksamkeit bei (siehe Abbildung 1-1, A).

Anders ist dies bei der zVT Ivacaftor als Monotherapie. Ivacaftor alleine, also ohne die Kombination mit Tezacaftor und Elexacaftor, wirkt nicht auf das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit einer F508del-Mutation, da F508del-CFTR bei der Faltung im endoplasmatischen Retikulum nicht weiterverarbeitet, sondern an Ubiquitin gebunden und anschließend durch Proteasen abgebaut wird. Für die Ivacaftor-Monotherapie konnte bei Patienten mit hF508del-Mutation in der Phase-II-Studie VX08-770-104 gezeigt werden, dass Ivacaftor allein keine klinische Wirksamkeit bei hF508del-Patienten hat: Es konnte keine Verbesserung des FEV₁% gezeigt werden. Dies ist auch plausibel, da Ivacaftor als Potentiator lediglich die Öffnungswahrscheinlichkeit von CFTR-Proteinen erhöht, die in die Zellmembran integriert sind. Ivacaftor ist somit nicht in der Lage, die Fehlprozessierung des CFTR-Proteins, die durch die F508del-Mutation, oder MF-Mutationen verursacht wird, zu korrigieren. Dies vermögen nur die CFTR-Korrektoren, wie Elexacaftor und Tezacaftor. Folglich wirkt Ivacaftor als Monotherapie bei Patienten mit F508del/Gating-Mutation ausschließlich auf das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der Gating-Mutation; das Proteinprodukt des Allels mit der F508del-Mutation trägt hier nicht zur Wirksamkeit bei.

Die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX wirkt durch die beiden CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor bei einer F508del/Gating-Mutation zusätzlich zum Proteinprodukt des Allels mit der Gating-Mutation auch auf das Proteinprodukt des Allels mit der F508del-Mutation (siehe Abbildung 1-1, C). Wichtig ist dabei, dass das Ansprechen des Proteinproduktes des Gating-Mutation-Allels auf Ivacaftor erhalten bleibt; die Wirksamkeit der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX kommt also zusätzlich zur Wirksamkeit durch die Ivacaftor-Monotherapie auf das Gating-Allel zustande und es wird erwartet, dass somit eindrucksvolle, bisher nicht

erreichte Behandlungseffekte erzielt werden können. Von klinischen Experten wird die Tripel-Therapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet.

Daher ergibt sich für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/Gating-Mutation ein Zusatznutzen, der sich durch das Wirkprinzip der hier zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie IVA/TEZ/ELX, der Übertragbarkeit des in Anwendungsgebiet A für IVA/TEZ/ELX dargestellten erheblichen Zusatznutzens sowie der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX18-445-104 bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation begründet.

Die für Anwendungsgebiet A identifizierte Evidenz umfasst eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel IVA/TEZ/ELX vs. Placebo¹³ (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation) sowie die zulassungsbegründende Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 (für eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der RCT VX19-445-116 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3, für die Darstellung der Ergebnisse der Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.3). Die Gesamtschau der Daten zeigt eindrücklich, dass IVA/TEZ/ELX bei CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation zu positiven, patientenrelevanten Effekte führt und deutliche, bisher nicht erreichte Vorteile gegenüber Placebo aufweist (siehe medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen Anwendungsgebiet A (Patienten mit F508del/MF-Mutation)).

Die in der RCT VX19-445-116 und in der der Zulassungsstudie VX18-445-106 gezeigte Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit einer F508del/MF-Mutation sollte mindestens auch für das Anwendungsgebiet C erreicht werden, da auch alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation, deren Ergebnisse als konservative Schätzung für Patienten mit F508del/Gating-Mutation herangezogen werden, ergibt sich gegenüber Placebo in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für IVA/TEZ/ELX ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch konnte anhand der Studiendaten der Studie VX18-445-104 die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX bei Patienten, ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation belegt werden. Gegenüber der Ivacaftor-Monotherapie ist IVA/TEZ/ELX in den Bereichen der Morbidität (FEV₁%, Schweißchlorid-Konzentration, Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R) überlegen.

Zudem veranschaulicht eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit IVA/TEZ/ELX im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit F508del/Gating-Mutation beruht, eindrucksvoll, wie drastisch die

¹³ Alle Patienten haben in der Studie eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erhalten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde bei der Evidenzdarstellung nicht wiederholt auf die Umsetzung der BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird die hier zu bewertende Tripel-Kombination als IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als Placebo.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu Ivacaftor gesteigert werden kann. Der geschätzte Zugewinn liegt bei 22,4 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100% bzw. bei 19,6 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung und einer Therapiepersistenz von 99,97%. Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von mindestens 19 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet, deren derzeitige mediane Lebenserwartung bei Behandlung mit Ivacaftor lediglich 51,9 Jahre (Szenario 100% Therapiepersistenz) beträgt.

Auf dieser Grundlage wird auch für das vorliegende Anwendungsgebiet C ein Zusatznutzen abgeleitet. Da für diese Altersgruppe keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT vorliegt, kann dieser jedoch nicht quantifiziert werden.

Daher wird für **Anwendungsgebiet C** ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für IVA/TEZ/ELX gesehen. Dieser Zusatznutzen beruht auf den dargelegten Übertragbarkeitsargumenten und befindet sich dahingehend auch in Übereinstimmung mit der Beurteilung durch die EMA.

Anwendungsgebiet D (Patienten mit F508del/RF-Mutation)

Anhand des Phase-III-Studienprogramms der CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren (Studien VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) konnte die Wirksamkeit bei allen Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen tragen, gezeigt werden. Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics der EMA Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Zudem liegt durch Anwendungsgebiet A Evidenz für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, vor. Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation spricht ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation auf die Therapie an; das Proteinprodukt des Allels mit der MF-Mutation (sofern überhaupt ein Proteinprodukt gebildet wird) wird nicht beeinflusst. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Effektivität von IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation wenigstens der Effektivität von Patienten mit F508del/MF-Mutation entspricht (siehe Abbildung 1-2 und deren Erläuterung). Dies wird auch von klinischen Experten bestätigt.

Für eine Übertragbarkeit der Daten von CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation auf Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit der gleichen Mutation bzw. für die Übertragbarkeit von Daten anderer Genotypen sprechen die nachfolgenden Argumente:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es konnte eine konsistente Pharmakokinetik Exposition über die verschiedenen Genotypen hinweg in den Studien VX17-445-102 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation), VX17-445-103 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation) und VX18-445-104 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation; Patienten mit F508del/RF-Mutation) gezeigt werden.
- Es wurden robuste und klinisch relevante Wirksamkeitsdaten bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit entweder F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation beobachtet, die konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patienten ab 12 Jahren mit den gleichen Genotypen waren.
- Es konnten statistisch signifikante Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit dem gleichen Genotyp gezeigt werden.
- Zudem liegen bei jüngeren und älteren Patienten identische pathophysiologische Charakteristika vor, so dass zu erwarten ist, dass die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Charakteristika.

Durch die breite Zulassung von IVA/TEZ/ELX bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine Übertragbarkeit der Evidenz sowohl alters- als auch mutationsübergreifend; im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert.

Abbildung 1-2 veranschaulicht das Wirkprinzip der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX und der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei verschiedenen Mutationskombinationen; es wird das Ansprechen des Proteinproduktes des CFTR-Allels mit MF-, F508del- bzw. RF-Mutationen im CFTR-Gen auf den jeweiligen CFTR-Modulator gezeigt.

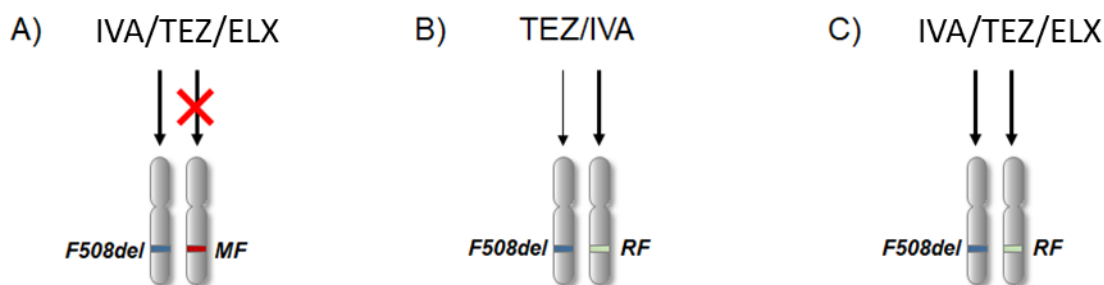


Abbildung 1-2: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und der zVT Tezacaftor/Ivacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen:

A) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei F508del/MF, B) Tezacaftor/Ivacaftor bei F508del/RF bzw. C) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei F508del/RF.

Quelle: Eigene Darstellung

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX spricht bei einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) ausschließlich das Proteinprodukt des F508del-Mutation-Allels an; das Proteinprodukt des MF-Mutation-Allels trägt nicht zur Wirksamkeit bei (siehe Abbildung 1-2, A).

Die zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurde ebenso in der Patientenpopulation mit dem Genotyp F508del/MF untersucht und es wurde gezeigt, dass der CFTR-Modulator Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei diesen Patienten keine Wirksamkeit entfaltet. Die Hinzunahme des neuen CFTR-Korrektors Elexacaftor zur Fixkombination Tezacaftor/Ivacaftor war notwendig für die sehr eindrucksvollen, für diese Altersgruppe bisher nicht erreichten positiven Behandlungseffekte, die in Anwendungsgebiet A gezeigt werden (d. h. für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation). Dieser Vergleich macht deutlich, dass die Behandlung des Proteinproduktes des F508del-Mutation-Allels durch die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu der Dual-Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) sehr viel effektiver ist und somit auch zu einer besseren Wirksamkeit bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/RF-Mutation führen sollte. Von klinischen Experten wird die Tripel-Therapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet.

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass durch die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX ein deutlich verbessertes Ansprechen des Proteinproduktes des F508del-Mutation-Allels als bei der Dual-Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erreicht wird. Dieser Beitrag wird durch den zusätzlichen CFTR-Korrektor Elexacaftor geleistet. Zugleich bleibt die Wirksamkeit durch das Ansprechen des Proteinproduktes des RF-Mutation-Allels auf Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vollständig erhalten (Tezacaftor/Ivacaftor [zuzüglich Ivacaftor] ist Bestandteil von IVA/TEZ/ELX). Die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX bei Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, muss folgerichtig in Summe über der der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegen.

Daher ergibt sich für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/RF-Mutation ein Zusatznutzen, der sich durch das Wirkprinzip der hier zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie IVA/TEZ/ELX, der Übertragbarkeit des in Anwendungsgebiet A für IVA/TEZ/ELX dargestellten erheblichen Zusatznutzens sowie der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX18-445-104 bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation begründet.

Die für Anwendungsgebiet A identifizierte Evidenz umfasst eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel IVA/TEZ/ELX vs. Placebo¹⁴ (Studie VX19-445-116, Patienten mit

¹⁴ Alle Patienten haben in der Studie eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erhalten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde bei der Evidenzdarstellung nicht wiederholt auf die Umsetzung der BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird die hier zu bewertende Tripel-Kombination als IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als Placebo.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

F508del/MF-Mutation) sowie die zulassungsbegründende Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 (für eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der RCT VX19-445-116 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3, für die Darstellung der Ergebnisse der Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.3). Die Gesamtschau der Daten zeigt eindrücklich, dass IVA/TEZ/ELX bei CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation zu positiven, patientenrelevanten Effekten führt und deutliche, bisher nicht erreichte Vorteile gegenüber Placebo aufweist (siehe medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen Anwendungsgebiet A (Patienten mit F508del/MF-Mutation)).

Die in der RCT VX19-445-116 und in der der Zulassungsstudie VX18-445-106 gezeigte Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit einer F508del/MF-Mutation sollte mindestens auch für das Anwendungsgebiet D erreicht werden, da auch alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation, deren Ergebnisse als konservative Schätzung für Patienten mit F508del/RF-Mutation herangezogen werden, ergibt sich gegenüber Placebo in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für IVA/TEZ/ELX ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch konnte anhand der Studiendaten der Studie VX18-445-104 die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation belegt werden. Gegenüber der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist IVA/TEZ/ELX in den Bereichen der Morbidität (FEV₁%, Schweißchlorid-Konzentration, Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R) und der Sicherheit/Verträglichkeit (Reduktion der Häufigkeit von UE der Kategorie „Husten“) überlegen. Bei der bereits erwähnten mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren von IVA/TEZ/ELX bei dieser Patientenpopulation wurde bestätigt, dass für Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation ab 12 Jahren Kaftrio bereits in einigen Therapiezentren Therapiestandard ist. Auch internationale Experten sehen die Tripel-Kombinationstherapie als neuen Therapiestandard.

Zudem veranschaulicht eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit IVA/TEZ/ELX im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit F508del/RF-Mutation beruht, eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gesteigert werden kann (geschätzter Zugewinn von 7,8 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung mit angenommener Therapiersistenz von 100% bzw. von 7,1 Lebensjahren bei lebenslanger Behandlung und einer Therapiersistenz von 99,94%). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von mindestens sieben Jahren stellt eine erhebliche Verbesserung für diese Patientenpopulation im Indikationsgebiet dar, deren derzeitige medianen Lebenserwartung bei Behandlung mit der zVT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lediglich 55,8 Jahre (Szenario 100% Therapiepersistenz) beträgt.

Auf dieser Grundlage wird auch für das vorliegende Anwendungsgebiet D ein Zusatznutzen abgeleitet. Da für diese Altersgruppe keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT vorliegt, kann dieser jedoch nicht quantifiziert werden.

Daher wird für **Anwendungsgebiet D** ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für IVA/TEZ/ELX gesehen. Dieser Zusatznutzen beruht derzeit auf den dargelegten Übertragbarkeitsargumenten und befindet sich dahingehend auch in Übereinstimmung mit der Beurteilung durch die EMA.

Anwendungsgebiet E (Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation)

Anhand des Phase-III-Studienprogramms der Patienten im Alter ab 12 Jahren (Studien VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104 konnte demonstriert werden, dass IVA/TEZ/ELX eine sichere Therapie ist, die generell bei Patienten wirksam ist, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Von klinischen Experten wird die Tripel-Therapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet.

Durch Anwendungsgebiet A liegt Evidenz für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, vor. Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation spricht ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation auf die Therapie an; das Proteinprodukt des Allels mit der MF-Mutation (sofern überhaupt ein Proteinprodukt gebildet wird) wird nicht beeinflusst. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Effektivität von IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation wenigstens der Effektivität von Patienten mit F508del/MF-Mutation entspricht (siehe Abbildung 1-3 und deren Erläuterung). Dies wird auch von klinischen Experten bestätigt.

Für eine Übertragbarkeit der Daten von anderen Genotypen auf Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, sprechen die nachfolgenden Argumente:

- Es konnte eine konsistente Pharmakokinetik Exposition über die verschiedenen Genotypen hinweg in den Studien VX17-445-102 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation), VX17-445-103 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation) und VX18-445-104 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation; Patienten mit F508del/RF-Mutation) gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es wurden robuste und klinisch relevante Wirksamkeitsdaten bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit entweder F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation beobachtet, die konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patienten ab 12 Jahren mit den gleichen Genotypen waren.

Durch die breite Zulassung von IVA/TEZ/ELX bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine mutationsübergreifende Übertragbarkeit der Evidenz.

Abbildung 1-3 veranschaulicht das Wirkprinzip der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei verschiedenen Mutationskombinationen; es wird das Ansprechen des Proteinproduktes des CFTR-Allels mit MF-, F508del- bzw. F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation im CFTR-Gen gezeigt.

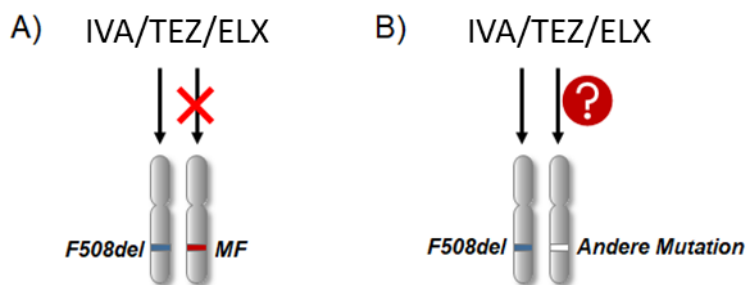


Abbildung 1-3: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen:

A) bei F508del/MF, B) bei F508del/andere/unbekannte Mutation

Quelle: Eigene Darstellung

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX spricht bei einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) ausschließlich das Proteinprodukt des F508del-Mutation-Allels auf die Therapie an; das Proteinprodukt des MF-Mutation-Allels trägt nicht zur Wirksamkeit bei (siehe Abbildung 1-3, A). Die Patienten in Anwendungsgebiet E tragen zusätzlich eine andere Mutation, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation unbekannt ist. Das Ansprechen des Proteinproduktes des CFTR-Allels mit diesen Mutationen auf IVA/TEZ/ELX kann sehr heterogen sein; im ungünstigsten Fall, wie bei den MF-Mutationen in Anwendungsgebiet A, zeigt sich gar kein Ansprechen (siehe Abbildung 1-3, B).

Die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX auf das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit anderen Mutation, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation unbekannt ist, sollte aber überwiegend die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX auf das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit MF-Mutationen übersteigen. Die zusätzliche Wirksamkeit ist jedoch für die verschiedenen Mutationen sehr unterschiedlich und für die Gesamtpopulation nicht abzuschätzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der enormen Anzahl dieser Mutationen und ihrer Seltenheit können diese nicht alle in klinischen Studien untersucht werden. Das Verständnis dieser Situation zeigte sich auch durch die breit erteilte Zulassung für die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei Patienten ab 6 Jahren sowohl durch die Food and Drug Administration (FDA) als auch die EMA, welche insbesondere auf die F508del-Mutation fokussiert.

Daher ergibt sich für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation ein Zusatznutzen, der sich durch das Wirkprinzip der hier zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie IVA/TEZ/ELX sowie der Übertragbarkeit des in Anwendungsgebiet A für IVA/TEZ/ELX dargestellten erheblichen Zusatznutzens begründet. Die zVT ist für die Anwendungsgebiete A und E identisch.

Die für Anwendungsgebiet A identifizierte Evidenz umfasst eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel IVA/TEZ/ELX vs. der zVT, welche für die Anwendungsgebiete A und E identisch ist (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation) sowie die zulassungsbegründende Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 (für eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der RCT VX19-445-116 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3, für die Darstellung der Ergebnisse der Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.3). Die Gesamtschau der Daten zeigt eindrücklich, dass IVA/TEZ/ELX bei CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation zu positiven, patientenrelevanten Effekten führt und deutliche, bisher nicht erreichte Vorteile gegenüber der zVT aufweist (siehe medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen Anwendungsgebiet A (Patienten mit F508del/MF-Mutation)).

Die in der RCT VX19-445-116 und in der Zulassungsstudie VX18-445-106 gezeigte Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit einer F508del/MF-Mutation gegenüber der zVT sollte mindestens auch für das Anwendungsgebiet E erreicht werden, da auch alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation ergibt sich gegenüber der zVT in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für IVA/TEZ/ELX ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Auf dieser Grundlage wird auch für das hier vorliegende Anwendungsgebiet E ein Zusatznutzen abgeleitet.

Bisher stehen für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation ausschließlich symptomatische Therapien im Sinne einer BSC zur Verfügung. Daher besteht ein bisher nicht gedeckter hoher medizinischer Bedarf für diese Patienten. Prinzipiell ist aus den zuvor aufgeführten Argumenten zu erwarten, dass für IVA/TEZ/ELX im Anwendungsgebiet E ebenfalls ein Zusatznutzen vorliegt. Dies liegt darin begründet, dass der Effekt von IVA/TEZ/ELX im Vergleich zur zVT im Anwendungsgebiet E als mindestens so groß zu erwarten ist, wie er im Anwendungsgebiet A gezeigt wurde. Die Mutationen auf dem zweiten Allel können ein gewisses, über den F508del-Effekt hinausgehendes, zusätzliches Ansprechen von IVA/TEZ/ELX im Vergleich zur zVT zeigen. Zum Anwendungsgebiet gehören jedoch auch solche Mutationen auf dem zweiten Allel, die

analog zu MF-Mutationen kein Ansprechen auf IVA/TEZ/ELX zeigen werden. Es liegt also eine gemischte Zielpopulation im Anwendungsgebiet E vor, bestehend aus einem nicht näher quantifizierbaren Anteil von Patienten, die analog zu den Patienten im Anwendungsgebiet A ansprechen sollten und solchen, die ein dazu vergleichsweise höheres Ansprechen zeigen werden (siehe Abbildung 1-3, B). Da für diese Patientenpopulation keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT vorliegt, kann der Zusatznutzen jedoch nicht quantifiziert werden.

Daher wird für **Anwendungsgebiet E** ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für IVA/TEZ/ELX im Vergleich zur zVT gesehen. Dieser Zusatznutzen beruht derzeit auf den dargelegten Übertragbarkeitsargumenten und befindet sich dahingehend auch in Übereinstimmung mit der Beurteilung durch die EMA.

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

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

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

Die CF ist eine seltene, autosomal-rezessive, progressive Stoffwechselerkrankung. Ursache der Erkrankung ist ein Defekt im CFTR-Protein, der durch Mutationen im CFTR-Gen entsteht. Die einzelnen Mutationen werden auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Proteinproduktion und -funktion üblicherweise in sechs verschiedene Mutationsklassen zusammengefasst (Klasse I-VI). Das klinische Bild und der Krankheitsverlauf sind abhängig vom Mutationstyp und korrelieren vor allem mit dem Grad der Verringerung des Chloridionentransports. Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge. In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei CF-Patienten.

Die Zulassung von IVA/TEZ/ELX umfasst Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Für die Nutzenbewertung wird in die fünf Anwendungsgebiete A-E entsprechend der mit dem G-BA abgestimmten Aufteilung für die Patienten ab 12 Jahren unterschieden. Innerhalb der Anwendungsgebiete bestehen keine weiteren Beschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen. Die jeweiligen Charakteristika der verschiedenen Mutationstypen werden im Folgenden zusammenfassend beschrieben.

Anwendungsgebiet A (Patienten mit F508del/MF-Mutation)

Definiert sind MF-Mutationen dadurch, dass aufgrund dieser Mutation kein CFTR-Protein gebildet wird (Klasse I, dies ist der Fall bei der überwiegenden Anzahl der MF-Mutationen) bzw. dass das produzierte Protein eine minimale CFTR-Funktion aufweist, die in vitro nicht auf Ivacaftor, Tezacaftor oder die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor anspricht.

Patienten mit MF-Mutation haben generell einen schweren, rapide progredienten Krankheitsverlauf. In zwei neueren Arbeiten wurde gezeigt, dass Patienten mit F508del/MF-Mutation hinsichtlich der Dynamik der Lungenfunktionsverschlechterung mit zunehmender Progression sehr gut mit Patienten mit hF508del-Mutation, die ebenfalls generell einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schweren Krankheitsverlauf aufweisen, vergleichbar sind. Ebenfalls wurde gezeigt, dass Patienten mit F508del/MF-Mutation und hF508del-Mutation vergleichbare extrapulmonale Manifestationen aufweisen (z. B. fast alle Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz bereits im ersten Lebensjahr und viele mit Mekoniumileu). Dementsprechend sind diese Patienten – in Folge ihrer minimalen CFTR-Funktion, evident auch durch die hohen Schweißchloridwerte weit jenseits der diagnostisch relevanten Schwelle von 60 mmol/L – mit einem schweren klinischen Phänotyp assoziiert.

Anwendungsgebiet B (Patienten mit hF508del-Mutation)

Bei CF-Patienten mit hF508del-Mutation weisen alle CFTR-Proteine einen mutationsbedingten Defekt auf, der zu einer Fehlprozessierung des Proteins führt, so dass kaum funktionsfähiges Protein die Zellmembran erreicht. Daraus resultierend weisen diese Patienten typischerweise einen besonders schweren klinischen Krankheitsverlauf auf. Patienten mit hF508del-Mutation zeigen fast allesamt im ersten Lebensjahr schon eine exokrine Pankreasinsuffizienz, hohe Schweißchlorid-Konzentrationen weit jenseits der diagnostisch relevanten Schwelle von 60 mmol/L und eine schnelle Krankheitsprogression. Klinisch leiden diese Patienten unter einer schlechten körperlichen Entwicklung und rezidivierenden Atemwegsinfektionen; sie zeigen einen rapiden Abbau der Lungenfunktion, der sich im Schulkindalter sehr stark beschleunigt.

Anwendungsgebiet C (Patienten mit F508del/Gating-Mutation)

Sowohl die F508del- als auch die Gating-Mutationen gehören zu den Mutationsklassen (Klasse II bzw. III), die mit einem fast vollständigen Fehlen der CFTR-Funktionen einhergehen. Patienten mit F508del heterozygoter Mutation mit zusätzlicher G551D-Mutation (der häufigsten Gating-Mutation) auf dem zweiten Allel zeigen eine ähnliche Krankheitsschwere und Progressionsgeschwindigkeit wie Patienten mit einer hF508del-Mutation: Nahezu alle Patienten dieser Genotypen sind bereits im ersten Lebensjahr pankreasinsuffizient (jeweils 92%) und zeigen sehr hohe Schweißchlorid-Konzentrationen von über 100 mmol/L. Eine Analyse des European Cystic Fibrosis Society Patienten-Registers zeigte ähnliche jährliche Lungenfunktionsabnahmeraten für hF508del-Patienten und Patienten mit F508del/Gating-Mutationen.

Anwendungsgebiet D (Patienten mit F508del/RF-Mutation)

RF-Mutationen werden den Klasse IV- oder V-Mutationen zugeordnet und resultieren in einem reduzierten Chloridionentransport. Bei Patienten mit einer F508del/RF-Mutation werden das klinische Bild und der Krankheitsverlauf maßgeblich durch die vorliegende RF-Mutationsvariante auf dem zweiten Allel determiniert und korrelieren vor allem mit dem Grad der mutationsbedingten Verringerung des Chloridionentransports. Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken.

Entsprechend können sich Verlauf und Manifestation der Erkrankung bei Patienten mit einer F508del/RF-Mutation sehr unterschiedlich ausprägen. Da bei diesen Patienten neben der F508del-Mutation auf dem zweiten Allel eine Mutation vorliegt, bei welcher CFTR-Proteine mit einer Restfunktion exprimiert werden, kann die fehlende Funktion der F508del-Mutation –

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zumindest teilweise – kompensiert werden. Es kommt jedoch weiterhin zu einer chronisch progredienten, multisystemischen Erkrankung, die sich abhängig vom Mutationstyp erheblich in Schwere, zeitlichem Verlauf und Mortalität unterscheiden kann. Zwar erfolgt die Krankheitsmanifestation in dieser Patientenpopulation häufig später, dann jedoch nicht notwendigerweise weniger schwerwiegend als bei Patienten mit einer hF508del-Mutation.

Anwendungsgebiet E (Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation)

Das Anwendungsgebiet E umfasst alle weiteren Mutationen im CFTR-Gen auf dem zweiten Allel für F508del-heterozygote Patienten, die nicht den Anwendungsgebieten A, C und D zugehörig sind oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist. Da die Zahl der CFTR-Mutationen auf dem zweiten Allel im Anwendungsgebiet E sehr groß ist, sind diese Patienten bezüglich ihres Krankheitsverlaufs nicht generell klassifizierbar. Daher können zu dieser Gruppe bezüglich des Schweregrads und der Progredienz der CF keine konkreten Aussagen getroffen werden.

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

Lange Zeit war das primäre Ziel der Therapie der CF, die mit der Erkrankung assoziierten Symptome im Sinne einer BSC zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und pulmonalen Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten bei Pankreasinsuffizienz. Dies änderte sich erst mit dem Markteintritt der CFTR-Modulatoren; Arzneimittel, die sich spezifisch gegen den durch die vorliegende Mutation im CFTR-Gen verursachten Defekt des CFTR-Proteins richten und somit direkt an der Ursache der Erkrankung ansetzen.

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

Mit IVA/TEZ/ELX steht für CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren erstmalig eine kausale Therapieoption (Anwendungsgebiet A, E) bzw. eine mit Vorteilen versehene Therapieoption (Anwendungsgebiet B, C, D) zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf zu decken vermag.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch das Wirkprinzip von IVA/TEZ/ELX profitiert der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch eine rein symptomatische Behandlung hinaus. Hierbei profitieren insbesondere CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation oder mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation für die bisher nur BSC zur Verfügung steht. Für Patienten mit hF508del-Mutation sind in der Altersgruppe der 6 bis 11-Jährigen die kausalen Therapeutika Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zugelassen; Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist zudem bei CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/RF-Mutation zugelassen. Grundsätzlich ist das Wirkprinzip von IVA/TEZ/ELX und diesen beiden Kombinationspräparaten identisch. Durch die Hinzunahme des hocheffektiven zweiten CFTR-Korrektors, Elexacaftor, mit einer anderen Bindestelle als Tezacaftor steht durch IVA/TEZ/ELX jedoch nun eine Therapieoption zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf noch umfassender deckt. Für Patienten, die auf mindestens einem Allel eine Gating-Mutation tragen, ist in der Altersgruppe der 6 bis 11-jährigen Patienten Ivacaftor als kausale Therapieoption zugelassen. Durch die Hinzunahme von Elexacaftor und Tezacaftor kann neben dem Proteinddefekt, der durch die Gating-Mutation verursacht wird, nun zusätzlich auch der Defekt, der durch das zweite Allel - F508del - verursacht wird, korrigiert werden, wodurch die Wirksamkeit bei weitgehend vergleichbarer Verträglichkeit insgesamt erhöht wird. Die CFTR-Funktion der Patienten kann so weiter verbessert werden, um dadurch gegebenenfalls bereits verlorene Lungensubstanz bzw. bereits eingetretene irreversible Organschäden noch besser kompensieren und die weitere Destruktion noch deutlicher verlangsamen zu können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-16 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 1-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit F508del/MF-Mutation	233
B	Patienten mit hF508del-Mutation	350
C	Patienten mit F508del/Gating-Mutation	28
D	Patienten mit F508del/RF-Mutation	21
E	Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation	56

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-17 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-17: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit F508del/MF-Mutation	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	233
B	Patienten mit hF508del-Mutation	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	350
C	Patienten mit F508del/Gating-Mutation	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	28
D	Patienten mit F508del/RF-Mutation	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	21

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	56
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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 1-18 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 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A-E	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation, RF-Mutation, Gating-Mutation aufweisen oder auf dem zweiten Allel eine weitere Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht <30 kg)	239.532,81 €
A-E	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation, RF-Mutation, Gating-Mutation aufweisen oder auf dem zweiten Allel eine weitere Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Körpergewicht ≥30 kg)	239.532,81 €

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

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit F508del/MF-Mutation	Best Supportive Care	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	Patientenindividuell unterschiedlich
B	Patienten mit hF508del-Mutation	Lumacaftor/Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	148.419,04 €
		Tezacaftor/Ivacaftor+ Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <30 kg)	148.006,07 €
		Tezacaftor/Ivacaftor+ Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥30 kg)	148.006,07 €
C	Patienten mit F508del/Gating-Mutation	Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Gating-Mutation aufweisen (Körpergewicht ≥25 kg)	165.828,36 €
D	Patienten mit F508del/RF-Mutation	Tezacaftor/Ivacaftor+ Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation aufweisen (Körpergewicht <30 kg)	148.006,07 €
		Tezacaftor/Ivacaftor+ Ivacaftor	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation aufweisen (Körpergewicht ≥30 kg)	148.006,07 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation	Best Supportive Care	Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für IVA/TEZ/ELX gelten für alle Anwendungsgebiete.

4.1 Anwendungsgebiete

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kaftrio darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, muss das Vorliegen von mindestens einer F508del-Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren sollen entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1-20 behandelt werden.

Tabelle 1-20: Dosierungsempfehlung für Patienten ab 6 Jahren

Alter	Morgendosis	Abenddos
6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht <30 kg	Zwei Tabletten mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor
6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥30 kg	Zwei Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor
≥12 Jahre	Zwei Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor

Die Morgen- und Abenddos

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Versäumte Dosis

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

- der versäumten Morgendosis, soll der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Abenddosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.
- der versäumten Abenddosis, soll der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Die Morgen- und die Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1-21 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

Tabelle 1-21: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

Mäßige CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4*
Morgendosis	Zwei IVA/TEZ/ELX Tabletten	Eine IVA Tablette	Zwei IVA/TEZ/ELX Tabletten	Eine IVA Tablette
Abenddosis[^]	Keine Dosis			
* Fortsetzung der Einnahme von zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten und einer IVA-Tablette an alternierenden Tagen.				
[^] Die Abenddosis mit der IVA-Tablette soll nicht eingenommen werden.				
Starke CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4[#]
Morgendosis	Zwei IVA/TEZ/ELX Tabletten	Keine Dosis	Keine Dosis	Zwei Tabletten IVA/TEZ/ELX
Abenddosis[^]	Keine Dosis			
[#] Fortsetzung der Einnahme von zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen.				
[^] Die Abenddosis mit der IVA-Tablette soll nicht eingenommen werden.				

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der SmPC).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Kaftrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 1-22).

Es wurden keine Studien an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt, aber es ist eine höhere Exposition als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit Kaftrio behandelt werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 1-22) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Tabelle 1-22: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)*	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
Morgens	Keine Dosisanpassung (zwei IVA/TEZ/ELX Tabletten)	Anwendung nicht empfohlen* Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten und einer IVA/TEZ/ELX Tablette an alternierenden Tagen	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.
Abends	Keine Dosisanpassung (eine IVA-Tablette)	Keine IVA-Tablette	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden
* Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein eindeutiger medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.			

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der SmPC).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, weil derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die für andere Anwendungsarten sprechen. Das Zerkauen oder Zerdrücken der Tablette wird nicht empfohlen.

Die Kaftrio-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete Speisen oder solche, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.