

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: 24.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39

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 der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 für Patienten mit F508del/MF-Mutation.....	14
Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 für Patienten mit hF508del-Mutation.....	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren.....	39

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CFFPR	United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
CFQ(-R)	Cystic Fibrosis Questionnaire (Revised)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CYP	Cytochrom P450
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease-2019)
ECFSPR	European Cystic Fibrosis Society Patient Registry
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (forced expiratory volume in 1 second)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (percent predicted forced expiratory volume in 1 second)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
MF	Minimalfunktion (minimal function)
MMRM LS	Mixed-effect Model Repeat Measurement Least Squares
MW±SE	Mittelwert±Standard Fehler (standard error)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RF	Restfunktion (residual function)
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class nach MedDRA
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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:	Northwood court, Santry Unit 49, Block F2 Dublin 9, D09 T665 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)	18824635, 18824606
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) ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [SmPC]).

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC)	22.11.2023	A – E ^b
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“</p> <p>b: Für das Dossier ergeben sich die folgenden Anwendungsgebiete:</p> <p>AWG A: Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (Patienten mit F508del/MF-Mutation)</p> <p>AWG B: Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Patienten mit hF508del-Mutation)</p> <p>AWG C: Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen (Patienten mit F508del/Gating-Mutation)</p> <p>AWG D: Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen (Patienten mit F508del/RF-Mutation)</p> <p>AWG E: Patienten, 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).</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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
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).	07.01.2022
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	Best Supportive Care
B	Patienten mit hF508del-Mutation	Lumacaftor/Ivacaftor
C	Patienten mit F508del/Gating-Mutation	Ivacaftor
D	Patienten mit F508del/RF-Mutation	Best Supportive Care
E	Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation	Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren fand kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Es wird davon ausgegangen, dass die im Folgenden ausgeführten Festlegungen der zVT in früheren Verfahren auch im vorliegenden Dossier zur Anwendung kommen.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA für die Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten ab 12 Jahren hat zum 27.02.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-257). Darin wurde unter anderem die zVT entsprechend den vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt. In der Zeit seit dem Beratungsgespräch bzw. dem letzten Beschluss zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ivacaftor) wurden keine neuen Therapien im Indikationsgebiet der CF in den fünf Anwendungsgebieten (AWG) zugelassen.

Anwendungsgebiete A (Patienten mit F508del/MF-Mutation), D (Patienten mit F508del/RF-Mutation) und E (Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 für Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation (AWG A), mit einer F508del/RF-Mutation (AWG D) und für Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation (AWG E) Best Supportive Care (BSC) als zVT bestimmt. BSC wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für die AWG A, D und E 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 hF508del-Mutation)

Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (hF508del-Mutation) im Februar 2020 (Alter ab 12 Jahren) festgelegte zVT (Lumacaftor/Ivacaftor) auch für Patienten von 2 bis 5 Jahren heranzuziehen ist. Zudem wurde Lumacaftor/Ivacaftor im Beschluss des G-BA vom Februar 2021 bzw. vom August 2022 für Patienten ab 12 Jahren bzw. für Patienten von 6 bis 11 Jahren bestätigt. Lumacaftor/Ivacaftor ist seit Oktober 2015 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zugelassen. Die Zulassung wurde mittlerweile auf Patienten ab 1 Jahr erweitert. Dieser Therapie wurde in allen zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA ein Zusatznutzen attestiert (Patienten ab 12 Jahren: beträchtlich; Patienten von 6 bis 11 Jahren bzw. Patienten von 2 bis 5 Jahren: nicht quantifizierbar). Die für die Älteren bestimmte zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist in der im vorliegenden AWG relevanten Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen nicht zugelassen und kommt dementsprechend nicht als zVT infrage.

Anwendungsgebiet C (Patienten mit F508del/Gating-Mutation)

Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit F508del/Gating-Mutation im Februar 2020 (Alter ab 12 Jahren) festgelegte zVT Ivacaftor auch für Patienten von 2 bis 5 Jahren heranzuziehen ist. Zudem wurde Ivacaftor im Beschluss des G-BA vom November 2021 bzw. vom August 2022 für Patienten ab 12 Jahren bzw. für Patienten von 6 bis 11 Jahren bestätigt. Ivacaftor ist seit 2012 als Monotherapie für Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen zugelassen, die Zulassung wurde sukzessiv auf weitere Gating-Mutationen (inklusive R117H) und Altersklassen erweitert. Zum aktuellen Zeitpunkt ist Ivacaftor zugelassen für die Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

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)

Patienten der AWG A (F508del-Mutation/MF-Mutation) und AWG B (hF508del-Mutation) wurden in der einarmigen, zulassungsbegründenden Studie VX20-445-111 sowie deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 untersucht und der Zusatznutzen durch Evidenztransfer von älteren Altersgruppen derselben Mutation hergeleitet.

Für die Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für das AWG C (F508del/Gating-Mutation), AWG D (F508del/RF-Mutation) und AWG E (F508del-Mutation und andere/unbekannte Mutation) werden aufgrund fehlender Daten pivotale Studien für diese und ältere Altersgruppen sowohl zum Zwecke eines alters- als auch eines mutationsübergreifenden Evidenztransfers betrachtet.

Anwendungsgebiet A (Patienten mit F508del/MF-Mutation)

Die Studie VX20-445-111 ist eine einarmige, offene Phase-III-Studie. Sie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über 24 Wochen bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation. In AWG A werden die Patienten mit F508del/MF-Mutation betrachtet. Die Studie VX20-445-112 ist die Verlängerungsstudie zu Studie VX20-445-111, welche über 96 Wochen die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersucht. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag eine Interimsanalyse zu Woche 48 vor. Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (F508del/MF-Mutation und hF508del-Mutation).

In Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX20-445-111 für die Patienten mit F508del/MF-Mutation numerisch übersichtlich aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 für Patienten mit F508del/MF-Mutation

Endpunkt	Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)	
Morbidität		
Absolute Veränderung des LCI _{2,5}	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-0,92±0,12 [-1,16; -0,67]; <0,0001
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-52,68±2,13 [-56,97; -48,39]; <0,0001
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung des BMI	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	0,10±0,58 [-0,06; 0,26]; 0,2347
Absolute Veränderung des BMI z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	0,14±0,06 [0,02; 0,26]; 0,0243
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	0,05±0,04 [-0,04; 0,13]; 0,2729
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-0,07±0,03 [-0,13; -0,01]; 0,0187
Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	25,95±10,69 [3,98; 47,92]; 0,0224
Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-96,24±50,47 [-198,87; 6,40]; 0,0652
Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-135,48±13,03 [-161,65; -109,30]; <0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)	
Absolute Veränderung der Lipase im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-21,41±2,21 [-25,85; -16,97]; <0,0001
Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-15,70±1,66 [-19,02; -12,37]; <0,0001
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	n/N (%)	6/52 (11,54)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	n/N (%)	0/52 (0)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	n/N (%)	0/52 (0)
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	n/N (%)	0/52 (0)
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	n/N (%)	51/52 (98,08)
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	n/N (%)	1/52 (1,92)
Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad ≥3)	n/N (%)	0/52 (0)
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten	n/N (%)	1/52 (1,92)
Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	n/N (%)	37/52 (71,15)
PT: Husten	n/N (%)	31/52 (59,62)
PT: Rhinorrhoe	n/N (%)	15/52 (28,85)
PT: Nasenverstopfung	n/N (%)	10/52 (19,23)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen Gesamte SOC PT: COVID-19 PT: Infektion der oberen Atemwege	n/N (%) n/N (%) n/N (%)	28/52 (53,85) 11/52 (21,15) 7/52 (13,46)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamte SOC PT: Erbrechen	n/N (%) n/N (%)	26/52 (50,00) 14/52 (26,92)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Gesamte SOC PT: Fieber	n/N (%) n/N (%)	20/52 (38,46) 17/52 (32,69)
SOC: Untersuchungen Gesamte SOC PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	n/N (%) n/N (%)	18/52 (34,62) 7/52 (13,46)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Gesamte SOC PT: Ausschlag	n/N (%) n/N (%)	16/52 (30,77) 9/52 (17,31)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Gesamte SOC PT: Appetit vermindert	n/N (%) n/N (%)	10/52 (19,23) 8/52 (15,38)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems Gesamte SOC	n/N (%)	9/52 (17,31)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Gesamte SOC	n/N (%)	8/52 (15,38)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen Gesamte SOC	n/N (%)	8/52 (15,38)
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse		
Erhöhte Transaminasewerte	n/N (%)	7/52 (13,46)
Hautausschlag	n/N (%)	11/52 (21,15)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	n/N (%)	5/52 (9,62)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der Gesundheitszustand der (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation wird unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) verbessert. In der Kategorie Morbidität liegen für diese Patienten eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels LCI_{2,5}), ein deutlicher Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, eine Stabilisierung von Wachstumsparametern (Body Mass Index [BMI], BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) sowie eine Verbesserung der Pankreasfunktion (gemessen mittels fäkaler Elastase-1) und des Pankreasgewebstresses (gemessen mittels immunreaktivem Trypsinogen im Serum, Lipase im Serum und pankreatischer Amylase im Serum) vor. In der Kategorie Mortalität gab es keine Todesfälle. In der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit wurden in Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX20-445-111 keine auffälligen Abweichungen bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren im Vergleich zu den älteren Populationen beobachtet. Für Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren konnte gezeigt werden, dass ein sehr gutes Sicherheitsprofil mit im Vergleich zu BSC ähnlich häufigen Ereignissen vorliegt. Die in der Studie VX20-445-111 gezeigten Effekte hielten in der Verlängerungsstudie VX20-445-112 über weitere 48 Wochen an.

Die Daten der einarmigen Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 zeigen somit, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren positive, patientenrelevante Behandlungseffekte hat und unterstützt die Ableitung eines Zusatznutzens für die Patientenpopulation durch Zuhilfenahme eines Evidenztransfers.

Anwendungsgebiet B (Patienten mit hF508del-Mutation)

Die Studie VX20-445-111 ist eine einarmige, offene Phase-III-Studie. Sie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über 24 Wochen bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation. In AWG B werden lediglich die Patienten mit hF508del-Mutation betrachtet. Die Studie VX20-445-112 ist die Verlängerungsstudie zu Studie VX20-445-111, welche über 96 Wochen die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersucht. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag eine Interimsanalyse zu Woche 48 vor. Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (F508del/MF-Mutation und hF508del-Mutation).

In Tabelle 1-8 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX20-445-111 für die Patienten mit hF508del-Mutation numerisch übersichtlich aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 für Patienten mit hF508del-Mutation

Endpunkt	Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit hF508del-Mutation, N=23)	
Morbidität		
Absolute Veränderung des LCI _{2,5}	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-0,66±0,12 [-0,92; -0,41]; <0,0001
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-69,86±2,61 [-75,30; -64,43]; <0,0001
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung des BMI	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-0,11±0,12 [-0,36; 0,14]; 0,3665
Absolute Veränderung des BMI z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	0,00±0,09 [-0,18; 0,19]; 0,9660
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-0,02±0,06 [-0,16; 0,11]; 0,7202
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-0,02±0,05 [-0,12; 0,07]; 0,5887
Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	74,01±21,53 [29,91; 118,12]; 0,0019
Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-452,46±111,26 [-676,62; -228,30]; 0,0002
Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-262,22±22,98 [-310,07; -214,37]; <0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit hF508del-Mutation, N=23)	
	Absolute Veränderung der Lipase im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)
Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-11,91±3,28 [-18,72; -5,10]; 0,0015
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	n/N (%)	6/23 (26,09)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	n/N (%)	1/23 (4,35)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	n/N (%)	1/23 (4,35)
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	n/N (%)	0/23 (0)
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	n/N (%)	23/23 (100,00)
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	n/N (%)	0/23 (0)
Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad ≥3)	n/N (%)	0/23 (0)
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten	n/N (%)	0/23 (0)
Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	n/N (%)	18/23 (78,26)
PT: Husten	n/N (%)	15/23 (65,22)
PT: Rhinorrhoe	n/N (%)	10/23 (43,48)
PT: Nasenverstopfung	n/N (%)	3/23 (13,04)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit hF508del-Mutation, N=23)	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	n/N (%)	12/23 (52,17)
PT: Erbrechen	n/N (%)	7/23 (30,43)
PT: Verstopfung	n/N (%)	4/23 (17,39)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	n/N (%)	10/23 (43,48)
PT: Fieber	n/N (%)	9/23 (39,13)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	8/23 (34,78)
PT: Infektion der oberen Atemwege	n/N (%)	4/23 (17,39)
PT: COVID-19	n/N (%)	3/23 (13,04)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	n/N (%)	8/23 (34,78)
PT: Ausschlag	n/N (%)	3/23 (13,04)
SOC: Untersuchungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	6/23 (26,09)
PT: SARS-CoV-2-Test positiv	n/N (%)	3/23 (13,04)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	4/23 (17,39)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	n/N (%)	3/23 (13,04)
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse		
Erhöhte Transaminasewerte	n/N (%)	1/23 (4,35)
Hautausschlag	n/N (%)	4/23 (17,39)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	n/N (%)	3/24 (13,04)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der Gesundheitszustand der (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation wird unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) verbessert. In der Kategorie Morbidität liegen für diese Patienten eine Verbesserung der Lungenfunktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(gemessen mittels LCI_{2,5}), ein deutlicher Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, eine Stabilisierung von Wachstumsparametern (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) sowie eine Verbesserung der Pankreasfunktion (gemessen mittels fäkaler Elastase-1) und des Pankreasgewebssstress (gemessen mittels immunreaktivem Trypsinogen im Serum, Lipase im Serum und pankreatischer Amylase im Serum) sowie der inflammatorischen Aktivität im Darm (gemessen mittels fäkalem Calprotectin) vor. In der Kategorie Mortalität gab es keine Todesfälle. In der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit wurde in Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX20-445-111 keine auffälligen Abweichungen bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren im Vergleich zu den älteren Populationen beobachtet. Die in der Studie VX20-445-111 gezeigten Effekte hielten in der Verlängerungsstudie VX20-445-112 über weitere 48 Wochen an.

Die Daten der einarmigen Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 zeigen somit, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren positive, patientenrelevante Behandlungseffekte hat und unterstützen die Ableitung eines Zusatznutzens für die Patientenpopulation durch Zuhilfenahme eines Evidenztransfers.

Anwendungsgebiet C (Patienten mit F508del/Gating-Mutation), Anwendungsgebiet D (Patienten mit F508del/RF-Mutation), und Anwendungsgebiet E (Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation)

Für die Herleitung des Zusatznutzens für die AWG C, D und E für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren werden aufgrund fehlender Daten pivotale Studien für diese und ältere Altersgruppen zum Zwecke des Evidenztransfers von anderen Mutationsgruppen sowie anderen Altersgruppen der gleichen Mutation betrachtet.

Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX20-445-111, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (AWG A) und Patienten mit hF508del-Mutation (AWG B) umfasst. Auch deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 wird für den Evidenztransfer betrachtet. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studie von Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102¹) bzw. von 6 bis 11 Jahren (VX18-445-106² und VX19-445-116³) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert. Für Patienten der AWG C und D wurde zusätzlich die pivotale Studie VX18-445-104⁴ herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen

¹ VX17-445-102: Patienten ≥ 12 Jahre mit F508del/MF-Mutation

² VX18-445-106: Patienten von 6 bis 11 Jahren mit hF508del oder F508del/MF-Mutation

³ VX19-445-116: Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation

⁴ VX17-445-104: Patienten ≥ 12 Jahre mit F508del/Gating-Mutation oder F508del/RF-Mutation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit 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)

Für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist somit weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens, was sich sowohl in der breiten Zulassung der Therapie widerspiegelt als auch von klinischen Experten bestätigt wird (u. a. in den Beiträgen im Stellungnahmeverfahren zur Tripel-Therapie für CF-Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren).

Durch die Indikationserweiterung für (Klein-)Kinder kann ein noch früherer Behandlungsbeginn ermöglicht werden, dem auch der G-BA aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung eine besondere Bedeutung zugesprochen hat. Der frühestmögliche kausale Behandlungsbeginn mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beinhaltet den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten.

Die einarmige Studie VX20-445-111 bildet die Grundlage für die europäische Zulassungserweiterung auf Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen. Die Ergebnisse dieser Studie sowie deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 unterstützen die Übertragung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren mit mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen auf (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren.

Entsprechend der Rationale des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von Ivacaftor und Ivacaftor-Kombinationen, ist die Übertragbarkeit der Daten von älteren CF-Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen auf Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit derselben Mutation bzw. die Übertragbarkeit von Daten anderer Genotypen aus den folgenden Gründen gegeben:

- Die CF ist eine progressive, multisystemische Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation der Krankheitslast. Sie entsteht durch Mutationen im CFTR-Gen, welche Störungen im CFTR-Chloridionenkanal von Epithelzellen zur Folge haben. Diese Pathophysiologie ist für alle Altersgruppen identisch. So ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Charakteristika.
- Der CFTR-Korrektor-Effekt von Elexacaftor bzw. Tezacaftor und der CFTR-Potentiator-Effekt von Ivacaftor führt zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen unabhängig vom Alter.
- Es konnte eine konsistente pharmakokinetische Exposition über die verschiedenen Genotypen und Altersgruppen 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), VX18-445-104 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation bzw. F508del/RF-Mutation), VX18-445-106 (CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation bzw. hF508del-Mutation) und VX20-445-111 (CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation bzw. hF508del-Mutation) gezeigt werden.
- Es wurde eine klinisch relevante Wirkung bei Patienten von 2 bis 5 Jahren mit entweder F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation beobachtet, die konsistent zur klinischen Wirkung bei Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit denselben Genotypen war.
- Klinische Experten berichten aus dem Versorgungsalltag, dass die Verbesserung der CFTR-Ionenkanalfunktion durch die Tripel-Kombinationstherapie bei Vorliegen einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

F508del-Mutation unabhängig von der Mutation auf dem anderen Allel zu beobachten ist und dies auch bei jüngeren Patienten zutrifft.

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Anwendungsgebiet A (Patienten mit F508del/MF-Mutation)

Für AWG A kommt verstärkend hinzu, dass die zVT für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und die für Patienten ab 6 und 12 Jahren identisch ist (BSC). Auf Basis der eingangs genannten Fakten ist eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX19-445-116 bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren und der Studie VX17-445-102 bei Patienten ab 12 Jahren möglich und angezeigt.

Für die älteren Patienten im AWG A wurde jeweils auf Basis direkter Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der zVT BSC ein Zusatznutzen vergeben (Patienten ab 12 Jahren: erheblich, Kinder von 6 bis 11 Jahren: beträchtlich). Für die Kinder von 6 bis 11 Jahren beruht der Zusatznutzen unter anderem auf Vorteilen bezüglich der pulmonalen Exazerbationen, des LCI_{2,5} und der Wachstumsparameter BMI und BMI-z-Score.

Die CF verläuft progredient, das heißt die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, sodass jüngere Patienten mit CF – wie die hier zu betrachtenden (Klein-)Kinder – bereits Symptome, wenn auch wenige wie z. B. die einer pankreatischen Insuffizienz, aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. In der Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 konnten trotzdem patientenrelevante Effekte unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gezeigt werden: insbesondere eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels LCI_{2,5}), ein deutlicher Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, eine Stabilisierung von Wachstumsparametern (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) sowie eine Verbesserung der Pankreasfunktion (gemessen mittels fäkaler Elastase-1) und des Pankreasgewebstress (gemessen mittels immunreaktivem Trypsinogen im Serum, Lipase im Serum und pankreatischer Amylase im Serum). Diese klinisch relevanten Wirksamkeitsdaten bei (Klein-)Kindern untermauern die Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens – insbesondere bezüglich des LCI_{2,5} und des BMI z-Score – von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für ältere Patienten auf die Population der (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit denselben Mutationen.

Darüber hinaus schätzt eine Überlebenszeitmodellierung für Patienten mit F508del/MF-Mutation, dass bei einem Beginn der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ab dem 2. Lebensjahr im Vergleich zur zVT BSC ein Zugewinn von 37,3 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung verzeichnet werden kann. Dies legt nahe, dass durch die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Lebenserwartung von Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation auf ein mit der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreichs vergleichbares Niveau ansteigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Summarisch ergibt sich in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des Zusatznutzens für das Gesamtkollektiv für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten AWG A ein Anhaltspunkt** für einen **erheblichen** Zusatznutzen.

Anwendungsgebiet B (Patienten mit hF508del-Mutation)

Auf Basis der eingangs genannten Fakten ist eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX18-445-106 bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren und der Studie VX18-445-109 bei Patienten ab 12 Jahren möglich und angezeigt.

Für die Patienten im AWG B wurde für Patienten ab 12 Jahren ein erheblicher Zusatznutzen auf Basis eines direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der in der Altersgruppe der 12-Jährigen auch geltenden zVT Tezacaftor/Ivacaftor vergeben. Dieser Zusatznutzen beruht unter anderem auf Vorteilen in dem Endpunkt pulmonale Exazerbationen. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor, welcher auf der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren beruht.

Die CF verläuft progredient, das heißt die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, sodass jüngere Patienten mit CF – wie die hier zu betrachtenden (Klein-)Kinder – bereits Symptome, wenn auch wenige wie z. B. die einer pankreatischen Insuffizienz, aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. In der Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 konnten trotzdem patientenrelevante Effekte unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gezeigt werden: insbesondere eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels LCI_{2,5}), ein deutlicher Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, eine Stabilisierung von Wachstumsparametern (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) und eine Verbesserung der Pankreasfunktion (gemessen mittels fäkaler Elastase-1), des Pankreasgewebstresses (gemessen mittels immunreaktivem Trypsinogen im Serum, Lipase im Serum und pankreatischer Amylase im Serum) sowie der inflammatorischen Aktivität im Darm (gemessen mittels fäkalem Calprotectin). Diese klinisch relevanten Wirksamkeitsdaten bei (Klein-)Kindern untermauern die Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für ältere Patienten auf die Population der (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit denselben Mutationen.

Darüber hinaus schätzt eine Überlebenszeitmodellierung für Patienten mit hF508del-Mutation, dass bei einem Beginn der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ab dem 2. Lebensjahr im Vergleich zur zVT Lumacaftor/Ivacaftor ein Zugewinn von 21,3 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung verzeichnet werden kann. Dies legt nahe, dass durch die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Lebenserwartung von Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation auf ein mit der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreichs vergleichbares Niveau ansteigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Summarisch ergibt sich in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des Zusatznutzens für das Gesamtkollektiv für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten AWG B ein Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Anwendungsgebiet C (Patienten mit F508del/Gating-Mutation), Anwendungsgebiet D (Patienten mit F508del/RF-Mutation), und Anwendungsgebiet E (Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation)

Die CF verläuft progredient, das heißt die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, sodass jüngere Patienten mit CF – wie die hier zu betrachtenden (Klein-)Kinder – bereits Symptome, wenn auch wenige wie z. B. die einer pankreatischen Insuffizienz, aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes über patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. In der Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 konnten trotzdem patientenrelevante Effekte unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation (AWG A) gezeigt werden. Aufgrund des Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) können die Ergebnisse für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation als konservative Schätzung für Patienten mit F508del/Gating-Mutation (AWG C), F508del/RF-Mutation (AWG D) oder F508del/unbekannter-Mutation (AWG E) herangezogen werden (siehe oben).

Auf dieser Basis sowie der eingangs genannten Fakten ist sowohl ein alters- als auch ein mutationsübergreifender Evidenztransfer von Ergebnissen folgender Studien möglich und angezeigt:

- **AWG C und D:** VX18-445-104 (Patienten mit F508del/Gating-Mutation und F508del/RF-Mutation) bzw. VX17-445-102 (Patienten mit F508del/MF-Mutation) in der Altersgruppe ab 12 Jahren, der Studien VX19-445-116 und VX18-445-106 für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation von 6 bis 11 Jahren und der Studie VX20-445-111 sowie deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 für Patienten mit F508del/MF-Mutation von 2 bis 5 Jahren
- **AWG E:** VX17-445-102 (Patienten mit F508del/MF-Mutation) in der Altersgruppe ab 12 Jahren, der Studien VX19-445-116 und VX18-445-106 für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation von 6 bis 11 Jahren und der Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 für Patienten mit F508del/MF-Mutation von 2 bis 5 Jahren

Anwendungsgebiet C

Für AWG C kommt verstärkend hinzu, dass die zVT für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und die für Patienten ab 6 und 12 Jahren identisch ist (Ivacaftor).

Für die älteren Patienten im AWG C liegt direkt vergleichende Evidenz vor, welche die Vorteile von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation belegt. Gegenüber der Ivacaftor-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Monotherapie ist Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in den Bereichen der Morbidität (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent [FEV₁%], Schweißchlorid-Konzentration, Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire Revised [CFQ-R]) überlegen. Darüber hinaus schätzt eine Überlebenszeitmodellierung für Patienten mit F508del/Gating-Mutation, dass bei einem Beginn der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ab dem 2. Lebensjahr im Vergleich zur zVT Ivacaftor ein Zugewinn von 13,7 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung verzeichnet werden kann. Dies legt nahe, dass durch die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Lebenserwartung von Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit F508del/Gating-Mutation auf ein mit der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreichs vergleichbares Niveau ansteigt.

Auf Basis der Übertragbarkeit des in AWG A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellten erheblichen Zusatznutzens für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und ab 12 Jahren und des beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten von 6 bis 11 Jahren sowie der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX18-445-104 bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation ergibt sich für das vorliegende AWG C ein Zusatznutzen. Da für diese Altersgruppe keine Studiendaten (gegenüber der zVT) vorliegen, kann dieser jedoch nicht quantifiziert werden. Daher liegt für **AWG C** ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor.

Anwendungsgebiet D

Für die älteren Patienten im AWG D konnte aufgrund direkt vergleichender Evidenz gezeigt werden, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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 unerwünschten Ereignissen [UE] der Kategorie „Husten“) überlegen ist. Darüber hinaus schätzt eine Überlebenszeitmodellierung für Patienten mit F508del/RF-Mutation, dass bei einem Beginn der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ab dem 2. Lebensjahr im Vergleich zur zVT BSC ein Zugewinn von 19,2 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung verzeichnet werden kann. Dies legt nahe, dass durch die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Lebenserwartung von Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit F508del/RF-Mutation auf ein mit der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreichs vergleichbares Niveau ansteigt.

Auf Basis der Übertragbarkeit des in AWG A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellten erheblichen Zusatznutzens für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und ab 12 Jahren und des beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten von 6 bis 11 Jahren sowie der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX18-445-104 bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation ergibt sich für das vorliegende AWG D ein Zusatznutzen. Da für diese Altersgruppe keine Studiendaten (gegenüber der zVT) vorliegen, kann dieser jedoch nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

quantifiziert werden. Daher liegt für **AWG D** ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor.

Anwendungsgebiet E

Für AWG E kommt verstärkend hinzu, dass die zVT für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und die für Patienten ab 6 und 12 Jahren identisch ist (BSC).

Aufgrund des Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) können die Ergebnisse für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation als konservative Schätzung für Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation herangezogen werden. Dies liegt darin begründet, dass der Effekt von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur zVT im AWG E als mindestens so groß zu erwarten ist, wie er im AWG A gezeigt wurde. Die Mutationen auf dem zweiten Allel können ein gewisses, über den F508del-Effekt des ersten Allels hinausgehendes, zusätzliches Ansprechen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu AWG A zeigen. Zum AWG gehören jedoch auch solche Mutationen auf dem zweiten Allel, die analog zu MF-Mutationen kein Ansprechen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigen werden. Es liegt also eine gemischte Zielpopulation im AWG E vor, bestehend aus einem nicht näher quantifizierbaren Anteil von Patienten, die analog zu den Patienten im AWG A ansprechen sollten und solchen, die ein dazu vergleichsweise höheres Ansprechen zeigen werden.

Darüber hinaus schätzt eine Überlebenszeitmodellierung für Patienten mit F508del/MF-Mutation, dass bei einem Beginn der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ab dem 2. Lebensjahr im Vergleich zur zVT BSC ein Zugewinn von 37,3 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung verzeichnet werden kann. Dies legt nahe, dass durch die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Lebenserwartung von Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation auf ein mit der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreichs vergleichbares Niveau ansteigt. Diese Lebenszeitverlängerung für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation kann als konservative Schätzung der Lebenszeit für Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation herangezogen werden.

Auf Basis der Übertragbarkeit des in AWG A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellten erheblichen Zusatznutzens für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und ab 12 Jahren und des beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten von 6 bis 11 Jahren ergibt sich für das vorliegende AWG E ein Zusatznutzen. Da für diese Patientenpopulation keine Studiendaten (gegenüber der zVT) vorliegen, kann der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. Daher liegt für **AWG E** ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor.

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, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten im Mukoviszidose-Register mit 6.776 angegeben.

Die CF ist eine multisystemische Erkrankung und tritt in bestimmten Organen wie denen des Gastrointestinaltrakts bereits intrauterin in Erscheinung. Die Symptome sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Die unterschiedlichen Verlaufsformen, der Schweregrad und die daraus resultierende Mortalität von CF-Patienten lassen sich durch die verschiedenen CFTR-Mutationen erklären. Die einzelnen Mutationen werden auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Proteinproduktion und -funktion üblicherweise in sechs verschiedene Mutationsklassen eingeteilt (Klasse I-VI). Das klinische Bild und der Krankheitsverlauf korrelieren vor allem mit den Auswirkungen der Mutationen auf die CFTR-Funktion und damit dem Grad der Verringerung des Chloridionentransports. Trägt ein CF-Patient auf den beiden CFTR-Genen verschiedene Mutationen, ist also heterozygot, kommt es vorwiegend zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts.

Bei Patienten mit Mutationen, die keine oder nur sehr geringe CFTR-Aktivität nach sich ziehen (wie bei F508del) können schwerwiegende Symptome bereits sehr früh im Säuglingsalter auftreten. Die Erkrankungsprogression ist dann schnell, vermindert die Lebensqualität und führt letztendlich zum frühzeitigen Tod. In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit CF.

Anwendungsgebiet A (Patienten mit F508del/MF-Mutation)

MF-Mutationen sind dadurch definiert, dass aufgrund dieser Mutation kein CFTR-Protein gebildet wird bzw. dass das produzierte Protein nur eine minimale CFTR-Funktion aufweist. Die MF-Mutationen, die nicht in die Klasse I, d. h. Mutationen bzgl. der Proteinsynthese, fallen, müssen zudem auf Populationsebene Kriterien für eine hohe Krankheitsschwere zeigen.

Somit gehören die Patienten im AWG A zu den Patienten mit generell schwerem, rapide progredientem Krankheitsverlauf. In zwei neueren Arbeiten wurde gezeigt, dass Patienten mit F508del/MF-Mutation hinsichtlich der Dynamik der Lungenfunktionsverschlechterung mit zunehmender Progression und der extrapulmonalen Manifestationen sehr gut mit Patienten mit hF508del-Mutation (AWG B), die ebenfalls generell einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, vergleichbar sind. Dementsprechend sind diese Patienten in Folge ihrer minimalen CFTR-Funktion mit einem schweren klinischen Phänotyp assoziiert. Eine Untersuchung der Krankheitslast dieser Patientenpopulation, basierend auf den Daten des United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (US CFFPR) 2017, zeigt eindrucksvoll die Häufigkeit der Ko-Morbiditäten von Patienten ab einem Alter von 12 Jahren: nahezu alle Patienten mit F508del/MF-Mutation waren pankreasinsuffizient und über ein Viertel hatte zwei oder mehr pulmonale Exazerbationen im Berichtsjahr.

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, sodass kaum funktionsfähiges Protein die Zellmembran erreicht. Daraus resultierend weisen diese Patienten typischerweise einen besonders schweren klinischen Krankheitsverlauf auf. Die klinische Manifestation der Erkrankung kann bereits intrauterin beginnen. Patienten mit hF508del-Mutation zeigen fast allesamt im ersten Lebensjahr eine exokrine Pankreasinsuffizienz, hohe Schweißchlorid-Konzentrationen weit jenseits der diagnostisch relevanten Schwelle von 60 mmol/L und eine schnelle Krankheitsprogression. Sie leiden unter einer schlechten körperlichen Entwicklung, rezidivierenden Atemwegsinfektionen und zeigen einen rapiden Abbau der Lungenfunktion, der sich im Schulkindalter sehr stark beschleunigt.

Eine Auswertung des US CFFPR von Patienten zeigt, dass Patienten mit einer hF508del-Mutation im CFTR-Gen ein geringeres medianes vorhergesagtes Überleben von 37 Jahren haben, verglichen mit 46 Jahren im Durchschnitt aller CF-Patienten ohne hF508del-Mutation im CFTR-Gen. Da die F508del-Mutation zahlenmäßig bei weitem die Mehrheit aller einzelnen CF-Mutationen mit Krankheitswert ausmacht, sind die Implikationen auch für das Gesundheitswesen besonders relevant.

Anwendungsgebiet C (Patienten mit F508del/Gating-Mutation)

Gating-Mutationen gehören zu den Mutationsklassen, 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 Krankheitschwere und Progressionsgeschwindigkeit wie Patienten mit einer hF508del-Mutation: Nahezu alle Patienten mit diesen Genotypen sind bereits im ersten Lebensjahr pankreasinsuffizient und zeigen sehr hohe Schweißchlorid-Konzentrationen. Sie zählen somit zur Gruppe der Patienten mit Hochrisikomutationen, für die im US CFFPR eine mediane Lebenserwartung von ca. 33 Jahren ausgewiesen wird. Eine Analyse des European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) zeigte ähnliche jährliche Lungenfunktionsabnahmeraten für hF508del-Patienten und Patienten mit F508del/Gating-Mutationen. Entsprechend ist die Lebenserwartung bei F508del/Gating-Mutation-Patienten ebenfalls stark verringert.

Anwendungsgebiet D (Patienten mit F508del/RF-Mutation)

Bei Patienten mit einer F508del/RF-Mutation werden sowohl das klinische Bild als auch der Krankheitsverlauf maßgeblich durch die vorliegende RF-Mutationsvariante auf dem zweiten Allel determiniert und korrelieren vor allem mit dem Grad der CFTR-Funktion, welche sich in der mutationsbedingten Verringerung des Chloridionentransports widerspiegelt.

Entsprechend können sich Verlauf und Manifestation der Erkrankung bei Patienten mit einer F508del/RF-Mutation 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 aufgrund der F508del-Mutation – zumindest teilweise – kompensiert werden. Es kommt jedoch weiterhin zu einer chronisch progredienten, multisystemischen Erkrankung, die sich abhängig von der auf dem zweiten Allel vorliegenden Mutation 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.

Zwar haben Patienten mit einer F508del/RF-Mutation eine geringere Mortalitätsrate als Patienten mit einer hF508del-Mutation, dennoch liegt die standardisierte Mortalitätsrate für diese Patienten bei 11,9 bzw. 4,4 per 1.000 Personenjahren. In einer Auswertung des US CFFPR hatten Patienten, bei denen auf einem Allel eine Mutation vorlag, die den Klassen IV oder V zuzuordnen sind (welche zu den Restfunktionsmutationen gehören), eine mediane Überlebenszeit von 50 Jahren. Dies verdeutlicht die verringerte Lebenserwartung der CF-Patienten im AWG D im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in den USA sowie in Deutschland.

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

Da die Zahl der CFTR-Mutationen auf dem zweiten Allel im AWG E sehr groß ist, sind diese Patienten bezüglich ihres Krankheitsverlaufs nicht generell klassifizierbar. Daher können zu dieser Gruppe bezüglich des Schweregrads und der Geschwindigkeit der Progression der CF keine konkreten Aussagen getroffen werden. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass es sich hierbei um Patienten mit der klinischen Diagnose einer CF handelt, deren klinischer Phänotyp (Symptomlast, Progressionsgeschwindigkeit) dem von Patienten mit F508del/MF-Mutation bis hin zu dem von Patienten mit F508del/RF-Mutation entsprechen kann.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es besteht ein hoher, medizinischer Bedarf für (Klein-)Kinder mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren, da die klinische Manifestation der CF-Erkrankung bereits intrauterin beginnen kann und bislang nur wenige Patienten in dieser Altersgruppe kausal behandelt werden können. Ein Teil der Organveränderungen ist zwar potenziell noch reversibel, allerdings progredieren auch diese unbehandelt bis hin zu irreversiblen Organschäden. Abhängig vom jeweilig zugrundeliegenden Mutationsmuster unterscheidet sich die CF hauptsächlich in der Schnelle der Progredienz.

Derzeitige Therapieoptionen

Kausale Therapien stehen in dieser Altersgruppe seit der Einführung von CFTR-Modulatoren bislang nur für das AWG B mit Lumacaftor/Ivacaftor und das AWG C mit Ivacaftor zur Verfügung. Die Behandlung von Patienten der AWG A, D und E beschränkte sich bislang immer noch auf eine symptomatische Behandlung.

Trotz des Beitrags, den symptomatische Therapien zur Behandlung der Krankheitsfolgen leisten, können dadurch die wichtigsten Ziele einer CF-Therapie – Verlangsamung bzw. Vermeidung der Progression und Verlängerung der Lebenszeit – nicht zufriedenstellend erreicht werden. Die bereits verfügbaren CFTR-Modulatoren zeigen substanzielle Vorteile gegenüber einer rein symptomatischen Therapie im Sinne einer BSC auf. Doch auch unter der Behandlung mit CFTR-Modulatoren weisen die Patienten in den AWG B und C weiterhin CF-Symptome und einen progressiven Abfall ihrer Lungenfunktion auf.

Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf für neue Therapieoptionen, die zielgerichtet an der Ursache der Erkrankung ansetzen und die Progression der Erkrankung weiter bremsen.

Die jüngste für CF entwickelte CFTR-Modulator-Kombinationsbehandlung ist die Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Das Wirkprinzip beruht auf der verbesserten Faltung, der erhöhten Stabilität, und der verbesserten Funktionalität fehlerhafter CFTR-Proteine. In Summe bewirkt Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), dass eine größere Menge funktionaler CFTR-Proteine an der Zelloberfläche zur Verfügung steht und der transmembranöse Chloridionentransport verbessert wird.

Bedeutung eines frühzeitigen Therapiebeginns bei CF

Das Vermeiden von Organmanifestationen und die Verlängerung der Lebenserwartung sind die zentralen Ziele einer CF-Therapie. Das Säuglings- und Kleinkindalter, in dem strukturelle Organschädigungen symptomatisch noch unbemerkt bleiben können, stellt die Schwelle zur Erlangung dieser Ziele dar. Gerade in diesem Alter ist es wichtig, klinische Manifestationen der Erkrankung zu vermeiden bzw. deren Progress und die damit einhergehende Verschlechterung der Erkrankung aufzuhalten. Wenn Organmanifestationen durch eine ausbleibende frühzeitige kausale Therapie nicht vermieden oder in ihrer Entwicklung verzögert werden, kann auch eine später einsetzende kausale Therapie oder eine symptomatische Therapie, dies nicht revidieren. Es wird bei frühestmöglichem Beginn mit der kausalen Therapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in den hier relevanten AWG möglich, lebensverkürzende irreversible Organschäden bzw. Komplikationen, wie pulmonale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Exazerbationen und strukturelle Lungenveränderungen zu verhindern bzw. zumindest deutlich hinauszuzögern oder wichtige Organfunktionen wie die Pankreasfunktion zu verbessern.

Ein möglichst früher Therapiebeginn wird auch in aktuellen Leitlinien empfohlen. Zudem unterstreicht der G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren zu CFTR-Modulatoren die Notwendigkeit einer frühen Intervention bereits ab dem Säuglingsalter. Im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit einem CFTR-Modulator bringt das Neugeborenen-Screening durch die Möglichkeit einer früh beginnenden Behandlung zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und daraus folgend einen Überlebensvorteil aufweisen.

Der G-BA hat aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs für den CFTR-Modulator Ivacaftor bereits für CF-Patienten ab 4 Monaten einen Zusatznutzen ausgesprochen und damit dem frühestmöglichen Behandlungsbeginn eine besondere Bedeutung zugesprochen.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf

Die Tripel-Kombinationstherapie ist hocheffektiv und sicher. Anhand von Registerdaten konnte gezeigt werden, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit CF ab 12 Jahren im Versorgungsalltag die Lungenfunktion gemessen mittels FEV₁% über zwei Jahre deutlich und nachhaltig verbessert. Die Therapie vermag somit nachweislich, den Rückgang der Lungenfunktion über einen längeren Zeitraum aufzuhalten. Weitere Verbesserungen zeigten sich durch einen Rückgang der pulmonalen Exazerbationen, der Hospitalisierungen und der Häufigkeit des Nachweises von bakteriellen Pathogenen; eine Zunahme des mittleren BMI wurde verzeichnet. Im Vergleich zum Vorjahreszeitraum vor Therapiestart mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ging die Sterblichkeit um 72% und die Häufigkeit von Lungentransplantationen um 85% zurück. Für die jüngeren Patienten von 6 bis 11 Jahren konnte in der Klinik eine vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit wie bei den älteren Patienten ab 12 Jahren gezeigt werden. Für die in den vorliegenden AWG relevante Altersgruppe wird in der Zulassungsstudie eine mit den älteren Patienten vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt. Somit adressiert Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) den therapeutischen Bedarf dieser sehr jungen Patientenpopulation.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit F508del/MF-Mutation	163
B	Patienten mit hF508del-Mutation	249
C	Patienten mit F508del/Gating-Mutation	13
D	Patienten mit F508del/RF-Mutation	20
E	Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation	33

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit F508del/MF-Mutation	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	163
B	Patienten mit hF508del-Mutation	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	249
C	Patienten mit F508del/Gating-Mutation	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	13

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			
		auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen		
D	Patienten mit F508del/RF-Mutation	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	20
E	Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation	Patienten mit CF von 2 bis 5 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	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	33
<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 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A-E	Patienten mit CF von 2 bis 5 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 von ≥ 10 kg bis < 14 kg)	198.089,41 €
A-E	Patienten mit CF von 2 bis 5 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 ≥ 14 kg)	198.089,41 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit F508del/MF-Mutation	Best Supportive Care	Patienten mit CF von 2 bis 5 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 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht <14 kg)	141.396,31 €
			Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Körpergewicht ≥14 kg)	141.396,31 €
C	Patienten mit F508del/Gating-Mutation	Ivacaftor	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Gating-Mutation aufweisen (Körpergewicht von ≥7 kg bis <14 kg)	141.810,97 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
			Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Gating-Mutation aufweisen (Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg)	141.810,97 €
D	Patienten mit F508del/RF-Mutation	Best Supportive Care	Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation aufweisen	Patientenindividuell unterschiedlich
E	Patienten mit F508del-Mutation und anderer/ unbekannter Mutation	Best Supportive Care	Patienten mit CF von 2 bis 5 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

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 SmPC für Kaftrio gelten für alle Anwendungsgebiete.

Anwendungsgebiete

Kaftrio-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der CF bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

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, sollte das Vorliegen von mindestens einer F508del-Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Dosierung

Pädiatrische Patienten von 2 bis unter 6 Jahren sollten entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1-14 behandelt werden.

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren

Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddos
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor/ 80 mg Elexacaftor:	Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor:
	≥ 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor:

Die Morgen- und Abenddos

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren***

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren oder starken CYP3A-Inhibitoren ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 2 der SmPC zu reduzieren.

Besondere Patientengruppen***Eingeschränkte Leberfunktion***

Die Behandlung wird bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren 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 3 der SmPC).

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 sollten nicht mit Kaftrio behandelt werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Der gesamte Inhalt jedes Granulatbeutels sollte mit einem Teelöffel (5 ml) altersgerechter weicher Nahrung oder Flüssigkeit vermischt und die Mischung vollständig verzehrt werden. Eine fettthaltige Mahlzeit oder eine Zwischenmahlzeit sollte unmittelbar vor oder nach der Einnahme eingenommen werden.

Gegenanzeigen

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