

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: 02.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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.....	34
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42

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 VX21-445-124	15
Tabelle 1-8: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX22-CFD-016.....	24
Tabelle 1-9: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX20-CFD-007.....	25
Tabelle 1-10: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Cromwell et al. (2024)	25
Tabelle 1-11: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Burgel et al. (2024)	27
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	40
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	41
Tabelle 1-17: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren.....	43

Abbildungsverzeichnis

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	Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
FDA	Food and Drug Administration
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
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
i.v.	Intravenös
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Minimalfunktion (Minimal Function)
MW	Mittelwert
MW±SD	Mittelwert±Standardabweichung (Standard Deviation)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
NHS	National Health Service
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TEZ	Tezacaftor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
UK CFR	UK Cystic Fibrosis Registry
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:	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent, Dublin 9, D09 T665, Irland

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
Handelsname:	Kaftrio®
ATC-Code:	R07AX32
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46027 09284 43204
Pharmazentralnummer (PZN)	16387662 17855177 18824606 18824635
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)

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 (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC).	04.04.2025	A und B ^b
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Für das Dossier ergeben sich die folgenden Anwendungsgebiete: AWG A: Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen AWG B: Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
Kaftrio® wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).	22.11.2023
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	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation	Best Supportive Care (BSC)
B	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation	Ivacaftor
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis, CF), die eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen, hat am 25.04.2024 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-036). Darin wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt. Seither wurde das Anwendungsgebiet auf Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen erweitert. Die durch den G-BA bestimmte zVT trifft weiterhin zu.

Im Anwendungsgebiet (AWG) A hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, Best Supportive Care (BSC) als zVT festgelegt. Dies trifft auch für Patientinnen und Patienten zu, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen zu. Daher wird BSC auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für das AWG 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. Im Folgenden wird der Begriff BSC im gesamten Nutzendossier verwendet.

Im AWG B hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, Ivacaftor als zVT festgelegt. Dies trifft auch für Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen zu. Ivacaftor wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für das AWG B 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)

Die Zulassung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis, CF), die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR Gen aufweisen. Damit sind insgesamt mindestens 507 Mutationen inklusive der F508del-Mutation umfasst. Das hier zu bewertende AWG A umfasst insgesamt mindestens 496 Nicht-Klasse-I-Mutationen exklusive der F508del-Mutation. Das hier zu bewertende AWG B umfasst 10 Gating-Mutationen, wobei auf dem zweiten Allel auch alle Mutationen des AWG A vorkommen können. Der Anteil aller Patientinnen und Patienten beider AWG beträgt in Deutschland im Vergleich zur Population mit F508del-Mutation laut einer aktuellen Registerauswertung ca. 7%.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im AWG A auf Basis der randomisierten placebokontrollierten Studie VX21-445-124. In dieser Studie sind Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren eingeschlossen, die mindestens eine von 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Diese 17 Mutationen entsprechen den häufigsten nicht-F508del-Mutationen der europäischen Bevölkerung. Innerhalb der deutschen Bevölkerung decken sie mit 208 GKV-Patientinnen und -Patienten ca. 55% des AWG A ab. Der Einschluss aller Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, war aufgrund der Seltenheit der Mutationen nicht durchführbar. Hingegen ermöglichte der Einschluss der 17 häufigsten Mutationen die Analyse von Subgruppen auf Mutationsebene. Des Weiteren erfolgt daher die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit diesen Mutationen sowie auf Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studie VX21-445-124 abgedeckt werden konnten. Die registerbasierten einarmigen Studien aus den Vereinigten Staaten von Amerika VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, Cromwell et al. (2024), dem Vereinigten Königreich (United Kingdom, UK) HEOR-23-445-014 sowie das französische Compassionate Use-Programm Burgel et al. (2024) untersuchen die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) u. a. im Vergleich zur Vortherapie mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und ohne CFTR-Modulatoren. Sie beinhalten sowohl Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die ebenfalls in der Studie VX21-445-124 vorkommen, als auch solche (insgesamt 100 Mutationen beider AWG), die nicht durch die randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) abgedeckt werden konnten. Diese werden als bestmögliche Evidenz, wie die Verlängerungsstudie VX21-445-125, unterstützend herangezogen.

Für das AWG B wird aufgrund fehlender vergleichender Daten die pivotale Studie des AWG A sowie deren Verlängerungsstudie VX21-445-125 zum Zwecke des Evidenztransfers betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt durch Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von Daten der Studie VX21-445-124. Ergänzend berücksichtigt wird ebenfalls die Registerstudie VX22-CFD-016 sowie Burgel et al. (2024), welche Patientinnen und Patienten des AWG A und B umfassen und auf denen u. a. die europäische Zulassungserweiterung auf die Patientinnen und Patienten des AWG B basiert. Ergänzend werden außerdem die Studien HEOR-23-445-014 sowie Cromwell et al. (2024) dargestellt. Insgesamt decken die Studien aus dem Versorgungsalltag 98 Mutationen ab, die nicht in der RCT untersucht wurden, inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen. Dies stellt die bestmögliche Evidenz für diese 98 Mutationen dar.

Ergebnisse der klinischen Studie

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie VX21-445-124 und die jeweilige Ableitung des Zusatznutzens pro Endpunkt ist in der folgenden Tabelle 1-7 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX21-445-124

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle	-	RR: NA (0,49% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	ΔLS MW: 9,24 [7,22; 11,26]; p<0,0001 Hedges' g: 1,11 [0,85; 1,37]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands			
Absolute Veränderung des BMI	ΔLS MW: 0,47 [0,24; 0,69]; p<0,0001 Hedges' g: 0,50 [0,25; 0,74]; p<0,0001	-	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung des BMI z-Score	ΔLS MW: 0,08 [-0,06; 0,22]; p=0,2451 Hedges' g: 0,29 [-0,21; 0,78]; p=0,2481	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergewichts	ΔLS MW: 1,28 [0,65; 1,92]; p<0,0001 Hedges' g: 0,48 [0,24; 0,73]; p=0,0001	-	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Score	ΔLS MW: 0,06 [-0,06; 0,18]; p=0,3080 Hedges' g: 0,25 [-0,24; 0,75]; p=0,3104	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	ΔLS MW: -0,06 [-0,13; 0,01]; p=0,0998 Hedges' g: -0,41 [-0,91; 0,09]; p=0,1031	-	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	Δ LS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	Δ LS MW: -28,27 [-32,08; -24,47]; p<0,0001 Hedges' g: -1,79 [-2,07; -1,51]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbationen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	-	RR: 0,34 [0,20; 0,58]; p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika- behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	-	RR: 0,14 [0,04; 0,47]; p=0,0016	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	-	RR: 0,13 [0,04; 0,45]; p=0,0013	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	-	HR: 0,29 [0,16; 0,53]; p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika- behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	-	HR: 0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0013	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	-	HR: 0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0012	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 19,49 [15,52; 23,46]; p<0,0001 Hedges' g: 1,17 [0,91; 1,43]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Atmungssystem des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 5,83 [-5,19; 16,85]; p=0,2899 Hedges' g: 0,39 [-0,34; 1,13]; p=0,2862	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	ΔLS MW: 4,94 [-1,55; 11,42]; p=0,1352 Hedges' g: 0,19 [-0,06; 0,45]; p=0,1362	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 12,30 [-5,18; 29,78]; p=0,1621 Hedges' g: 0,52 [-0,22; 1,26]; p=0,1615	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 2,73 [-0,64; 6,09]; p=0,1118 Hedges' g: 0,19 [-0,05; 0,43]; p=0,1127	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: -0,63 [-9,48; 8,21]; p=0,8852 Hedges' g: -0,05 [-0,78; 0,68]; p=0,8836	-	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 12,70 [8,92; 16,47]; p<0,0001 Hedges' g: 0,80 [0,56; 1,05]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 8,14 [-1,17; 17,45]; p=0,0845 Hedges' g: 0,65 [-0,10; 1,39]; p=0,0859	-	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	ΔLS MW: 13,82 [9,76; 17,87]; p<0,0001 Hedges' g: 0,86 [0,60; 1,13]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Vitalität des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: -0,55 [-9,44; 8,34]; p=0,9008 Hedges' g: -0,05 [-0,77; 0,68]; p=0,8993	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 3,54 [0,85; 6,24]; p=0,0102 Hedges' g: 0,31 [0,07; 0,55]; p=0,0106	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 1,97 [-6,13; 10,06]; p=0,6250 Hedges' g: 0,18 [-0,55; 0,91]; p=0,6211	-	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 8,31 [5,34; 11,28]; p<0,0001 Hedges' g: 0,67 [0,42; 0,91]; p<0,0001	-	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	ΔLS MW: 6,39 [2,98; 9,80]; p=0,0003 Hedges' g: 0,48 [0,22; 0,74]; p=0,0003	-	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	Δ LS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 4,84 [1,28; 8,39]; p=0,0078 Hedges' g: 0,32 [0,08; 0,56]; p=0,0082	-	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild des CFQ-R [Eltern- Version]	Δ LS MW: 5,40 [-6,73; 17,52]; p=0,3717 Hedges' g: 0,33 [-0,40; 1,06]; p=0,3679	-	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 3,73 [0,40; 7,06]; p=0,0283 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51]; p=0,0290	-	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 1,45 [-10,13; 13,02]; p=0,8012 Hedges' g: 0,09 [-0,64; 0,82]; p=0,7986	-	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 4,86 [1,21; 8,51]; p=0,0093 Hedges' g: 0,32 [0,08; 0,56]; p=0,0097	-	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 13,01 [1,58; 24,44]; p=0,0269 Hedges' g: 0,84 [0,09; 1,59]; p=0,0295	-	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheits- einschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 15,01 [10,89; 19,13]; p<0,0001 Hedges' g: 0,92 [0,66; 1,19]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Subjektive Gesundheits- einschätzung des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 7,06 [-4,02; 18,13]; p=0,2042 Hedges' g: 0,47 [-0,27; 1,21]; p=0,2031	-	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 1,83 [-8,95; 12,60]; p=0,7325 Hedges' g: 0,13 [-0,60; 0,85]; p=0,7289	-	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit			
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	-	RR: 1,02 [0,95; 1,09]; p=0,6358	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	-	RR: 2,32 [0,68; 7,90]; p=0,1774	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	-	RR: 3,48 [0,81; 15,03]; p=0,0944	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	-	RR: NA (2,44% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ^a			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Grippe	-	RR: 4,48 [1,06; 18,93]; p=0,0415	Zusatznutzen nicht belegt ^b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	RR: 0,79 [0,63; 0,99]; p=0,0411	Zusatznutzen nicht belegt ^b
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	RR: 11,94 [3,86; 36,98]; p<0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Ausschlag	-	RR: 22,39 [3,13; 160,13]; p=0,0020	- ^c
SOC: Augenerkrankungen	-	RR: 5,22 [1,25; 21,85]; p=0,0235	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT			
Keine Ereignisse, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) nach SOC und PT			
Keine Ereignisse, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE			
Erhöhte Transaminasewerte	-	RR: NA (3,90% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	-	RR: 9,12 [2,92; 28,45]; p=0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	-	RR: 0,42 [0,28; 0,63]; p<0,0001	- ^d
<p>a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden hier ausschließlich SOC und PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant war.</p> <p>b: Das Ereignis wurde als nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkung eingestuft. Da der Effekt nicht mehr als geringfügig ist, wird kein geringerer Nutzen bzw. Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>c: Da der PT Ausschlag im Rahmen des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse "Hautausschlag" gesondert dargestellt und bewertet wird, erfolgt hier keine erneute Bewertung.</p> <p>d: Da das UE Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose im Rahmen der Morbidität gesondert dargestellt und bewertet wird, erfolgt hier keine erneute Bewertung.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Zulassungsstudie VX21-445-124 trat unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten, die eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, ein Todesfall aufgrund eines Adenokarzinoms der Lunge auf, das nicht mit der Behandlung mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand. Die betreffende Patientin oder der betreffende Patient starb im Alter von 70 Jahren nach früherem Tabakkonsum aufgrund eines Adenokarzinoms der Lunge. Im Placebo-Arm traten keine Todesfälle auf. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels forciertem Einsekundenvolumen [FEV₁]%), ein deutlicher Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, eine Verbesserung bzw. Stabilisierung von Wachstumsparametern und des Ernährungszustands (Body Mass Index [BMI], BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score), eine deutliche Verbesserung der pulmonalen Exazerbationen sowie eine Verbesserung in der Domäne Atmungssystem zur Symptomatik des anerkannten und validierten Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R). Auch bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels des CFQ-R liegen in den Domänen Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, sowie Subjektive Gesundheitseinschätzung deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber der zVT vor. Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit wurden in der Studie VX21-445-124 keine auffälligen Abweichungen hinsichtlich der Häufigkeiten und des Musters der häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Populationen mit F508del-Mutation beobachtet. So zeigten sich gegenüber Placebo in keiner der betrachteten Kategorien statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtraten der UE inklusive der Therapieabbruchrate. Einzelne Nachteile bei häufigen UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) sowie UE von speziellem Interesse wirkten sich in der Gesamtbetrachtung im Vergleich zu Placebo nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus, für die sich hingegen deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zeigten. Die in der Studie VX21-445-124 gezeigten Effekte hielten in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 insgesamt über 72 Wochen an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag

Die Ergebnisse der Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) sind in Tabelle 1-8, Tabelle 1-9, Tabelle 1-10 und Tabelle 1-11 zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX22-CFD-016

Studie VX22-CFD-016	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline
Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	MW±SD [95%-KI]: 4,53±9,84 [3,50; 5,56]
Veränderung des BMI	MW±SD [95%-KI]: 0,65±2,11 [0,41; 0,89]
Veränderung des BMI z-Score	MW±SD [95%-KI]: -0,05±0,53 [-0,14; 0,04]
Veränderung des Körpergewichts	MW±SD [95%-KI]: 2,91±5,85 [2,24; 3,58]
Veränderung des Körpergewichts z-Score	MW±SD [95%-KI]: -0,04±0,48 [-0,12; 0,04]
Pulmonale Exazerbationen Follow-Up Phase im Verhältnis zur Prä-Initiierungsphase	Verhältnis der Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]: 0,47 [0,38; 0,58]
Follow-Up Phase im Verhältnis zur prä-pandemischen Baseline Phase	Verhältnis der Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]: 0,29 [0,23; 0,36]
Follow-Up Phase im Verhältnis zur pandemischen Baseline Phase	Verhältnis der Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]: 0,65 [0,51; 0,83]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX20-CFD-007

Studie VX20-CFD-007	N	Patientinnen und Patienten mit mind. einem Ereignis % [95%-KI]	Mittlere Anzahl an Ereignissen pro Patientin und Patient [95%-KI]
Hospitalisierung			
Vor Behandlung Jahr 3	175	32,00 [25,02; 38,98]	0,57 [0,40; 0,73]
Vor Behandlung Jahr 2	173	31,79 [24,78; 38,80]	0,62 [0,42; 0,83]
Vor Behandlung Jahr 1	188	24,47 [18,27; 30,67]	0,46 [0,30; 0,63]
Jahr 1	194	13,92 [9,00; 18,83]	0,25 [0,18; 0,34]
Jahr 2	134	11,94 [6,38; 17,50]	0,26 [0,18; 0,38]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 1-10: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Cromwell et al. (2024)

Studie Cromwell et al. (2024)	N	Mittlere Änderung MW [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]	Rate Ratio adjustiert [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)				
Gesamtpopulation	546	3,39 [2,14; 4,64]	-	-
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	315	2,39 [0,68; 4,09]	-	-
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	231	4,57 [2,77; 6,38]	-	-
Veränderung des BMI (≥20 Jahre)				
Gesamtpopulation	310	0,22 [-0,03; 0,47]	-	-
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	169	0,31 [-0,02; 0,64]	-	-
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	141	0,11 [-0,26; 0,48]	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Cromwell et al. (2024)	N	Mittlere Änderung MW [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]	Rate Ratio adjustiert [95%-KI]
Veränderung des BMI-Perzentil (<20 Jahre)				
Gesamtpopulation	307	0,81 [-0,95; 2,57]	-	-
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	183	-0,02 [-2,24; 2,19]	-	-
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	124	2,10 [-0,81; 5,01]	-	-
i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation				
Gesamtpopulation	815	-	0,39 [0,29; 0,53]	0,55 [0,38; 0,79]
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	420	-	0,42 [0,31; 0,57]	0,70 [0,43; 1,14]
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	395	-	0,36 [0,21; 0,62]	0,43 [0,25; 0,72]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Burgel et al. (2024)

Studie Burgel et al. (2024)	N	Mittlere Änderung MW [95%-KI]		
		Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	Veränderung des Körpergewichts	Veränderung der Schweißchlorid- Konzentration
Responder mit mindestens einer FDA- zugelassenen Mutation	81	11,1 [8,4; 13,7]	1,6 [1,2; 2,1]	-44,5 [-49,8; -39,1]
Responder ohne FDA- zugelassene Mutation	177	13,2 [11,4; 15,0]	1,4 [1,1; 1,6]	-20,5 [-23,8; -17,2]
Non-Responder ohne FDA- zugelassene Mutation	183	1,6 [0,5; 2,8]	0,5 [0,3; 0,7]	-1,8 [-3,9; 0,3]
N1303K- Population	60	15,1 [11,3; 18,9]	1,8 [1,4; 2,3]	-12,0 [-16,9; -7,1]
G551D- Population (IVA vorbehandelt)	17	6,5 [1,1; 11,9]	0,6 [-0,2; 1,3]	-12,8 [-18,7; -7,0]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) ist die Tripel-Kombination bereits seit 2020 (177 Mutationen) bzw. 2024 (weitere 94 Mutationen) für Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation, die in in vitro-Versuchen bzw. klinischen Studien auf die Tripel-Kombination angesprochen haben, zugelassen. Die Ergebnisse der klinischen Studie können daher bereits mit Daten des US-amerikanischen Versorgungsalltags des Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) bestätigt werden. In der retrospektiven Studie VX22-CFD-016, in der insgesamt 422 Patientinnen und Patienten mit 72 Mutationen beider AWG betrachtet wurden (inklusive 8 verschiedenen Gating-Mutationen), konnte insgesamt eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet werden. Auch bezüglich der Wachstumsparameter konnte eine Verbesserung sowohl im BMI als auch in der Veränderung des Körpergewichts gezeigt werden. Auch pulmonale Exazerbationen konnten in Relation zu allen betrachteten Baseline-Phasen deutlich reduziert werden. In der Studie VX20-CFD-007, die Daten von Patientinnen und Patienten des Registers mit insgesamt 36 Mutationen (5 weitere im Vergleich zur RCT und VX22-CFD-016) aus einem ähnlichen Zeitraum untersucht, konnte zudem eine Reduktion der Hospitalisierungen (überwiegend aufgrund von pulmonalen Exazerbationen) beobachtet werden. Auch die Datenanalyse von Cromwell et al. (2024) untersuchte Patientinnen und Patienten des US-Registers CFFPR. In der Analyse wurden 815 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 78 Mutationen beider AWG

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

betrachtet, 13 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT, VX22-CFD-016 und VX20-CFD-007. Zudem wurden hier 9 Gating-Mutationen und nur hier die Gating-Mutation S1255P betrachtet. Hier zeigten sich deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, Wachstumsparameter und intravenöse Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen sowohl im Vergleich zur Vortherapie ohne CFTR-Modulatoren als auch mit Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor.

Im Rahmen der Analyse eines Compassionate Use-Programms von Burgel et al. (2024) konnten darüber hinaus bereits Daten aus dem französischen Versorgungsalltag erhoben werden. In das Programm wurden 479 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ohne F508del-Mutation eingeschlossen. Insgesamt wurden Patientinnen und Patienten mit 61 Mutationen (inklusive 6 Gating-Mutationen) beider AWG betrachtet, 27 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT und den oben genannten Studien. Hier zeigte sich, dass mit 98% fast alle Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprachen, auch in vivo auf die Therapie mit der Triple-Kombination ansprachen. Im Vergleich zum Zeitraum vor der Therapie konnten bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Food and Drug Administration (FDA)-zugelassenen Mutation deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, des Körpergewichts sowie der Schweißchlorid-Konzentration erzielt werden. Dies bestätigte sich auch in Subgruppenanalysen der Mutation N1303K im Vergleich zur symptomatischen Vortherapie sowie der Gating-Mutation G551D im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor.

Im Januar 2021 wurde Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Patientinnen und Patienten mit CF, die mindestens eine von 177 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation (gemäß FDA-Zulassung), exklusive einer F508del-Mutation, im Rahmen der Zugangsvereinbarungen zwischen dem National Health Service (NHS) England und Vertex Pharmaceuticals zur Verfügung gestellt. In der Studie HEOR-23-445-014 konnten daher weitere Daten des europäischen Versorgungsalltags gewonnen werden. In der retrospektiven Auswertung wurden Daten von Patientinnen und Patienten des UK Cystic Fibrosis Registry (UK CFR) betrachtet. Auch hier konnten deutliche Verbesserungen nach zwei Jahren Behandlung im Vergleich zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion und des BMI erzielt werden. Darüber hinaus zeigte sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine deutliche Reduktion der annualisierten Rate an pulmonalen Exazerbationen.

Zusammenfassend bestätigen somit die Daten aus dem Versorgungsalltag die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 und demonstrieren die Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit insgesamt 117 Mutationen, inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen. Darüber hinaus zeigt der Vergleich anhand von vorbehandelten Patientinnen und Patienten in mehreren Studien, dass die Therapie mit der Tripel-Kombination nicht nur effektiver ist als eine symptomatische Behandlung, sondern auch als die Therapie mit der zVT des AWG B Ivacaftor. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden diese Daten ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation	ja
B	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

Die hochwertige RCT VX21-445-124, deren Verlängerungsstudie VX21-445-125, umfassende Ergebnisse aus dem Behandlungsalltag (Real-World-Evidence, RWE) sowie in vitro-Daten¹ bilden die Grundlage für die europäische Zulassungserweiterung auf Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen. Die Ergebnisse der klinischen Studie können mit Daten des amerikanischen (VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, Cromwell et al. (2024)), französischen (Burgel et al. (2024)) und britischen (HEOR-23-445-014) Versorgungsalltags für alle 17 in der RCT eingeschlossenen Mutationen sowie 100 weiteren, nicht durch die RCT abgedeckten

¹ Lediglich für 711+3A>G liegt keine Evidenz vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mutationen, bestätigt werden. Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren sowie mit sehr seltenen Mutationen konnten durch die Studien nicht abgedeckt werden. Viele dieser Mutationen sind dabei so selten, dass auch nach Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) keine Patientinnen und Patienten mit diesen Mutationen in den US-amerikanischen Registerstudien enthalten waren. Auch in der vorgelegten Registeranfrage beim Deutschen Mukoviszidose-Register zeigte sich, dass nur für 78 der 506 Mutationen Patientinnen und Patienten vorhanden sind. Aufgrund der Seltenheit der Mutationen war damit eine RCT mit dem Einschluss aller Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, nicht durchführbar. Es zeigte sich in den Studien, dass fast alle Patientinnen und Patienten (98%) mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprachen, auch in vivo auf die Therapie mit der Triple-Kombination ansprachen. Daher bezieht sich die Zulassung auch auf Mutationen, für die ausschließlich in vitro-Daten vorliegen. Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird bei CF das Vorliegen einer CFTR-Mutation, die gemäß den in vitro-Daten in Fischer Rat Thyroid (FRT)-Zellen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anspricht, wahrscheinlich zu einem klinischen Ansprechen führen.

In der randomisierten placebokontrollierten Studie VX21-445-124 traten in beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf keine Todesfälle auf, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, sodass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann.

Die Daten ergeben in der Kategorie **Morbidity** auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte für die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC insgesamt einen Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion, der absoluten Verbesserung bzw. Stabilisierung von Wachstumsparametern, der deutlich verbesserten CFTR-Funktion (gemessen als Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration), dem drastisch verringerten Risiko pulmonaler Exazerbationen sowie den Verbesserungen in der Domäne Atmungssystem zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist. Damit liegt eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Ebenso bezüglich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**, gemessen mittels des anerkannten und validierten CFQ-R, liegen in den Domänen Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, sowie Subjektive Gesundheitseinschätzung deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber der zVT vor. Insgesamt ist auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC abzuleiten.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erweist sich in Übereinstimmung mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil im Allgemeinen als sicher und gut verträglich. Insgesamt liegt für die Sicherheit/Verträglichkeit kein Nachweis eines Zusatznutzens vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auf Basis der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX21-445-124 bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation, ergibt sich für das **AWG A** für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)**. Dieser gilt aufgrund der nachfolgend erläuterten Übertragbarkeit der Daten ebenso für Patientinnen und Patienten mit anderen Genotypen, die Teil des AWG jedoch nicht von der pivotalen Studie abgedeckt sind, sowie für Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren sowie für das AWG B.

Entsprechend der Rationale des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren ist die Übertragbarkeit der Daten von älteren CF-Patientinnen und -Patienten mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation auf Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren mit derselben Mutation bzw. anderen 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-Patientinnen und -Patienten identische pathophysiologische Charakteristika.
- Sowohl der CFTR-Korrektor-Effekt von Elexacaftor bzw. Tezacaftor als auch der CFTR-Potentiator-Effekt von Ivacaftor führen zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen bei normalem CFTR-Protein sowie bei einer Vielzahl von mutierten CFTR-Proteinen.
- Der Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht in den verschiedenen Altersgruppen, somit ist auch hier von einer altersübergreifenden Wirksamkeit auszugehen. Dies wird durch Subgruppenanalysen der Studie VX21-445-124 bestätigt.
- Es konnte eine konsistente pharmakokinetische Exposition über die verschiedenen Genotypen und Altersgruppen hinweg in den Studien VX17-445-104 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation), VX17-445-102 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation) und VX19-445-106 (CF-Patientinnen und -Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation; CF-Patientinnen und -Patienten mit hF508del-Mutation), VX20-445-111 (CF-Patientinnen und -Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation; CF-Patientinnen und -Patienten mit hF508del-Mutation) und VX21-445-124 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation) gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- In der Studie VX21-445-124 konnten statistisch signifikante Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren gezeigt werden.
- Im Vergleich zu früheren Verfahren, bei denen teilweise keine unterstützende Evidenz identifiziert werden konnte, liegt in den vorliegenden AWG mit insgesamt fünf Studien aus dem Versorgungsalltag (über 90 weitere betrachtete Mutationen im Vergleich zur RCT) eine robuste Basis für die Übertragung des Zusatznutzens auf Patientinnen und Patienten mit weiteren, nicht durch die RCT abgedeckten Mutationen beider AWG vor.
- In den Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) konnte eine mit der Studie VX21-445-124 vergleichbare Wirksamkeit über alle Genotypen hinweg, inklusive solcher, die nicht von der RCT abgedeckt wurden (100 Mutationen), gezeigt werden. Auch konnte gezeigt werden, dass fast alle Patientinnen und Patienten, deren Mutationen in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten. Gemäß der SmPC für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird bei CF das Vorliegen einer CFTR-Mutation, die gemäß den in vitro-Daten in FRT-Zellen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anspricht, wahrscheinlich zu einem klinischen Ansprechen führen.

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung eines Evidenztransfers auf jüngere Patientinnen und Patienten sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Anwendungsgebiet A (Patientinnen und Patienten ohne Gating-Mutationen):

Für AWG A kommt verstärkend hinzu, dass die zVT für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit denselben oder anderen Mutationen wie in der RCT identisch ist (BSC). Auf Basis der eingangs genannten Fakten ist eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX21-445-124 mit 17 Mutationen auf alle Patientinnen und Patienten des AWG A mit 496 Mutationen möglich und angezeigt. Denn zum einen liegt für viele dieser Mutationen Evidenz aus registerbasierten Studien und dem Versorgungsalltag vor, die eine vergleichbare Wirksamkeit wie in der RCT zeigt. Zum anderen zeigte sich in diesen Studien, dass fast alle Patientinnen und Patienten (98%), deren Mutationen in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten.

Darüber hinaus zeigen Daten einer Überlebenszeit-Modellierung eine Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens 21 Jahre gegenüber der zVT BSC. Dies spricht für eine nachhaltige und bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns.

Es liegt in der Gesamtschau der Daten für das AWG A unter Abwägung aller patientenrelevanten Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzens gegenüber der zVT BSC ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** vor.

Anwendungsgebiet B (Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutationen):

Für AWG B kommt verstärkend hinzu, dass in den Studien VX22-CFD-016, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024), in denen insgesamt 9 der 10 Gating-Mutationen untersucht wurden, deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, Wachstums-/Gewichtsparameter, Schweißchlorid-Konzentration und pulmonalen Exazerbationen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren (inklusive der zVT Ivacaftor) gezeigt werden konnten. Darüber hinaus zeigen Daten einer Überlebenszeit-Modellierung eine Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens acht Jahre gegenüber der zVT Ivacaftor. Dies spricht für eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns. Auf Basis der eingangs genannten Fakten ist eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX21-445-124, die auch für die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) im Rahmen der Zulassung maßgeblich war, möglich und angezeigt.

Auf Basis der Übertragbarkeit des in AWG A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellten erheblichen Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren ergibt sich für das vorliegende AWG B ein Zusatznutzen. Da für dieses AWG keine direkte Evidenz aus randomisierten Studien vorliegt, kann dieser jedoch nicht quantifiziert werden. Daher liegt für **AWG B** 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 mehr als 105.000 Menschen betroffen sind. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten im Mukoviszidose-Register mit 7.181 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 unterscheiden. Die unterschiedlichen Verlaufsformen, der Schweregrad und die daraus resultierende Mortalität von CF-Patientinnen und -Patienten lassen sich durch die verschiedenen CFTR-Mutationen erklären. Die einzelnen Mutationen werden auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Proteinproduktion und -funktion in sechs verschiedene Mutationsklassen eingeteilt (Klasse I-VI). Das klinische Bild und der Krankheitsverlauf korrelieren mit den Auswirkungen der Mutationen auf die CFTR-Funktion und damit dem Grad der Verringerung des Chloridionentransports. Trägt eine CF-Patientin oder ein CF-Patient auf den beiden CFTR-Genen verschiedene Mutationen, ist also heterozygot, kommt es vorwiegend zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. Patientinnen und Patienten des AWG B können dabei auf dem zweiten Allel grundsätzlich auch alle 496 Mutationen des AWG A im CFTR-Gen aufweisen.

Bei Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die keine oder nur sehr geringe CFTR-Aktivität nach sich ziehen, 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 Patientinnen und Patienten mit CF.

Da das klinische Bild der Patientinnen und Patienten mit den Mutationen der vorliegenden AWG sehr heterogen ist, können bezüglich des Schweregrads und der Geschwindigkeit der Progression der CF keine allgemeinen Aussagen getroffen werden. Die Klassen II und III sind

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jedoch generell mit einer schweren Krankheitsmanifestation, die Klassen IV-VI mit einer etwas langsamer progredienter Manifestation assoziiert. Da Patientinnen und Patienten mit homozygot vorliegenden Klasse-I-Mutationen kein CFTR-Protein bilden können und somit auch keine Möglichkeit für die Bindung von CFTR-Modulatoren besteht, sind diese von der Anwendung ausgeschlossen.

Drei der häufigsten Mutationen der AWG (N1303K, G85E, M1101K) zählen wie die F508del-Mutation zur Klasse II. Die Mutation N1303K ist dabei die häufigste nicht-F508del-Mutation der AWG innerhalb der deutschen Bevölkerung. Sie ist mit sehr hohen Schweißchlorid-Konzentrationen von über 100 mmol/L, deutlichem Lungenfunktionsverlust und schwerer Pankreasinsuffizienz assoziiert. Auch die Mutation G85E geht mit hohen Schweißchlorid-Konzentrationen, Pankreasinsuffizienz sowie einem frühen und deutlichen Lungenfunktionsverlust einher. Die Mutation R347P, die sowohl der Klasse IV als auch der Klasse II zugeordnet werden kann, ist ebenfalls eine der häufigsten Mutationen des AWG in Deutschland und mit einem schweren Verlauf assoziiert. Ähnlich wie die Klasse-II-Mutationen sind auch die Gating-Mutationen (z. B. G551D) mit schweren Verläufen und einer hohen Mortalität assoziiert, da beide Mutationsklassen mit einem fast vollständigen Fehlen der CFTR-Funktionen einhergehen. In der Regel zeigen sich bereits in einem sehr jungen Alter Manifestationen und die Erkrankung wird früh diagnostiziert. Patientinnen und Patienten mit der häufigsten Gating-Mutation G551D sind pankreasinsuffizient und zeigen sehr hohe Schweißchlorid-Werte von über 100 mmol/L sowie einen manifesten Lungenfunktionsverlust. Andere häufiger auftretende Mutationen wie die R117H-Mutation oder die nicht-kanonischen Splice-Mutationen 3849+10kbC->T und 2789+5G->A der Mutationsklasse V können eine teilweise zeitlich verzögerte aber nicht notwendigerweise mildere Manifestation der Erkrankung zeigen.

Generell ist es wichtig zu betonen, dass es sich in den vorliegenden AWG um Patientinnen und Patienten mit der klinischen Diagnose einer CF handelt. Dies geht grundsätzlich mit einer hohen Krankheitslast und deutlich reduzierten Lebenserwartung einher.

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)

Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren ohne F508del-Mutation, da bislang nur wenige Patientinnen und Patienten kausal behandelt werden können und auch bei diesen Patientinnen und Patienten die Wiederherstellung der CFTR-Funktion noch unvollständig ist. Da die klinische Manifestation bereits intrauterin beginnen kann, ist auch hier ein möglichst früher Therapiebeginn entscheidend. Ein Teil der Organveränderungen ist zwar potenziell noch reversibel, allerdings progredieren diese

unbehandelt bis hin zu irreversiblen Organschäden und einem früheren Versterben als in der Normalbevölkerung.

Derzeitige Therapieoptionen

Kausale Therapien stehen seit der Einführung von CFTR-Modulatoren bislang nur für das AWG B mit Ivacaftor zur Verfügung. Die Behandlung von Patientinnen und Patienten des AWG A 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 im AWG B unter der aktuellen Behandlung mit dem CFTR-Modulator Ivacaftor als Monotherapie wird meist nicht die normale CFTR-Funktion erreicht. Daher besteht weiterhin in beiden AWG ein hoher Bedarf für neue Therapieoptionen, die zielgerichtet an der Ursache der Erkrankung ansetzen und die Progression der Erkrankung so stark wie möglich aufhalten.

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 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. Bei frühestmöglichem Beginn der kausalen Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird es in den hier relevanten AWG möglich, lebensverkürzende irreversible Organschäden bzw. Komplikationen, wie pulmonale 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 hat das Neugeborenen-Screening durch die Möglichkeit einer früh beginnenden Behandlung zusätzliche positive Auswirkungen für die CF-Patientinnen und -Patienten. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien hat sich wiederholt bestätigt, dass Patientinnen und 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Bisher war das entscheidende Kriterium für die Verfügbarkeit der Tripel-Kombination der CFTR-Modulatoren Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor für Patientinnen und Patienten mit CF das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen. In in vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass auch der durch eine Vielzahl weiterer Mutationen beeinträchtigte Chloridionentransport durch die Tripel-Kombination deutlich verbessert werden kann. Die umfassende Wirksamkeit der Tripel-Kombination wird durch die synergistische Wirkweise der Wirkstoffe ermöglicht. Die CFTR-Korrektoren wie Tezacaftor und Elexacaftor erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran zusätzlich zu vielen Mutationen auch bei normalem CFTR-Protein (Wildtyp), dessen Prozessierung inhärent ineffizient ist. Das bedeutet, dass auch Patientinnen und Patienten mit Genotypen ohne Defekt im Transport oder der Faltung von der Therapie mit CFTR-Korrektoren profitieren können. Zudem erhöht Ivacaftor die Offenwahrscheinlichkeit von normalem CFTR-Protein, was dessen Funktion erhöht.

In den USA ist die Tripel-Kombination bereits seit 2020 (177 Mutationen) bzw. 2024 (weitere 94 Mutationen) für Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation, deren Mutationen in in vitro-Versuchen oder klinischen Studien auf die Tripel-Kombination angesprochen haben, zugelassen. Aktuelle Daten aus dem US-amerikanischen Versorgungsalltag bestätigen, dass unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion sowie der pulmonalen Exazerbationen im Vergleich zur Vortherapie erzielt werden konnte. Auch im französischen und britischen Versorgungsalltag konnte bestätigt werden, dass fast alle Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen hatten, auch in vivo ansprechen. Darüber hinaus konnte die Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit weiteren Mutationen, wie der häufigen N1303K-Mutation oder nicht-kanonischen Splice-Mutationen, gezeigt werden. In der randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudie wird für Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zu den Patientinnen und Patienten mit F508del-Mutation gezeigt. Somit adressiert Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) den therapeutischen Bedarf sowohl von Patientinnen und Patienten mit F508del-Mutation als auch bei Patientinnen und Patienten mit anderen Nicht-Klasse-I-Mutationen im CFTR-Gen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 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 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation	380 ^c
B	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation	93 ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Angabe bezieht sich auf die Hochrechnung für das Jahr 2025.
c: Davon sind 208 Patientinnen und Patienten durch die Studie VX21-445-124 und 124 durch Studien aus dem Versorgungsalltag abgebildet.
d: Davon sind 19 Patientinnen und Patienten über das zweite Allel durch die Studie VX21-445-124 abgebildet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: 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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	380 ^c
B	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	93 ^d
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe bezieht sich auf die Hochrechnung für das Jahr 2025.</p> <p>c: Davon sind 208 Patientinnen und Patienten durch die Studie VX21-445-124 und 124 durch Studien aus dem Versorgungsalltag abgebildet.</p> <p>d: Davon sind 19 Patientinnen und Patienten über das zweite Allel durch die Studie VX21-445-124 abgebildet.</p> <p>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 1-15 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 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation	196.826,25 €
B	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation	Best Supportive Care (BSC)	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Patientenindividuell
B	Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation	Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	144.102,00 €

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 angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC).

Kaftrio-Tabletten werden angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC).

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 auf Kaftrio ansprechenden Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Es gibt nur wenige Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 5 der SmPC aufgeführt sind und auf Kaftrio ansprechen könnten. Bei solchen Patienten kann die Anwendung von Kaftrio in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt.

Dosierung

Patienten ab 2 Jahren sollten entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1-17 behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren

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

Die Morgen- und Abenddosis sollten zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

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*Ältere Patienten*

Bei älteren Patientinnen und 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 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 Patientinnen und Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten. Patientinnen und Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht mit Kaftrio behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung***Kinder von 2 bis unter 6 Jahren:***

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. Die Nahrung oder Flüssigkeit sollte maximal Raumtemperatur haben. Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nach dem Mischen ist das Arzneimittel nachweislich eine Stunde lang stabil und sollte daher während dieses Zeitraums eingenommen werden. Einige Beispiele für weiche Nahrungsmittel oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst oder Gemüse, Joghurt, Wasser, Milch oder Saft. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine Zwischenmahlzeit sollte unmittelbar vor oder nach der Einnahme eingenommen werden.

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

Patienten ab 6 Jahren:

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.

Kaftrio ist 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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Gegenanzeigen

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