1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat im Beutel
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 60 mg Ivacaftor, 40 mg Tezacaftor und 80 mg Elexacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 188,6 mg Lactose-Monohydrat.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 75 mg Ivacaftor, 50 mg Tezacaftor und 100 mg Elexacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 235,7 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat im Beutel (Granulat)

Weißes bis cremefarbenes Granulat mit einem Durchmesser von etwa 2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kaftrio darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen von mindestens einer *CFTR*-Mutation, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten anspricht, anhand einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode (unter Verwendung eines Genotyp-Assays) bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Kaftrio darf nur bei Patienten angewendet werden, bei denen eine CF diagnostiziert wurde. Die CF-Diagnose ist auf der Grundlage der diagnostischen Leitlinien und einer klinischen Beurteilung zu stellen.

Es gibt nur wenige Patienten mit Mutationen, die nicht in ***Tabelle 5*** auf Seite 7 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. Dies schließt Patienten mit zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntermaßen kein CFTR-Protein bilden) aus, da bei diesen Patienten nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen ist (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Eine Überwachung der Transaminasen (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins wird für alle Patienten vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Vorgeschichte oder erhöhten Transaminasenwerten sollte eine häufigere Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

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

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

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

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

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren
Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in ***Tabelle 2*** auf Seite 2 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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*** auf Seite 2).

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 (siehe ***Tabelle 3*** auf Seite 2) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

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).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor (IVA) 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. 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.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 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

Tabelle 2: Dosierungsschema bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren			
Alter	**Körper-gewicht**	**Mäßige CYP3A-Inhibitoren**	**Starke CYP3A-Inhibitoren**
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Jeden Tag abwechseln: • Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor / 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor am ersten Tag • Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor am nächsten Tag Keine abendliche Ivacaftor-Granulatdosis.	Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche Ivacaftor-Granulatdosis.
2 bis unter 6 Jahre	≥ 14 kg	Jeden Tag abwechseln: • Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am ersten Tag • Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor am nächsten Tag Keine abendliche Ivacaftor-Granulatdosis.	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche Ivacaftor-Granulatdosis.

Tabelle 3: Anwendungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion				
Alter	**Gewicht**	**Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)**	**Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)**	**Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)**
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Keine Dosisanpassung	**Anwendung nicht empfohlen.** Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt. Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden: • Tage 1 – 3: ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor/ 80 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 4: keine Dosis • Tage 5 – 6: ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor / 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 7: keine Dosis Das obige Dosierungsschema wird wöchentlich wiederholt. Die Abenddosis des Ivacaftor-Granulats sollte nicht eingenommen werden.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.
2 bis unter 6 Jahre	≥ 14 kg	Keine Dosisanpassung	**Anwendung nicht empfohlen.** Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt. Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden: • Tage 1 – 3: ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 4: keine Dosis • Tage 5 – 6: ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 7: keine Dosis Das obige Dosierungsschema wird wöchentlich wiederholt. Die Abenddosis des Ivacaftor-Granulats sollte nicht eingenommen werden.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet 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).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Transaminasenanstiege und Leberschädigung

Fälle von Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation wurden innerhalb der ersten sechs Monate der Behandlung bei Patienten mit und ohne bereits vorbestehender Lebererkrankung im fortgeschrittenen Stadium berichtet.

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet. In klinischen Studien wurden erhöhte Transaminasenwerte bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA behandelt wurden, häufiger festgestellt als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA einnehmen, waren diese Anstiege manchmal von Anstiegen des Gesamtbilirubins begleitet. Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins werden vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen in Erwägung zu ziehen.

Entwickeln Patienten klinische Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung, ist die Behandlung zu unterbrechen und eine zeitnahe Bestimmung der Serumtransaminasen und des Gesamtbilirubins vorzunehmen. Bei ALT- oder AST-Werten > 5 × Obergrenze des Normalbereichs (ULN, *upper limit of normal*) oder ALT- oder AST-Werten > 3 × ULN und Gesamtbilirubin > 2 × ULN ist die Behandlung zu unterbrechen. Die Laborwerte sind engmaschig zu überwachen, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen. Patienten, die die Behandlung nach einer Unterbrechung wieder aufnehmen, müssen engmaschig kontrolliert werden.

Bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener Lebererkrankung ist IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX 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*** auf Seite 2).

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit IVA/TEZ/ELX behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Depressionen

Bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, liegen Berichte über Depressionen (einschließlich Suizidgedanken und Suizidversuch) vor, die in der Regel innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsbeginn und bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte auftraten (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde über eine Verbesserung der Symptome nach Dosisreduktion oder nach dem Absetzen der Behandlung berichtet. Patienten (und Betreuer) sind darauf hinzuweisen, dass sie auf depressive Verstimmungen, Suizidgedanken, ungewöhnliche Verhaltensänderungen, Angst oder Schlaflosigkeit achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen müssen.

Kinder und Jugendliche
Bei jüngeren Kindern (im Alter von 2 – 5 Jahren), die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, wurden Verhaltensänderungen berichtet, die in der Regel innerhalb der ersten zwei Monate nach Behandlungsbeginn auftraten. In einigen Fällen kam es nach Absetzen der Behandlung zu einer Besserung der Symptome.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion / terminaler Niereninsuffizienz vor. Daher sollte die Anwendung bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Mutationen, bei denen ein Ansprechen auf die Modulatortherapie unwahrscheinlich ist

Bei Patienten, deren Genotyp aus zwei *CFTR*-Mutationen besteht, die bekanntermaßen kein CFTR-Protein bilden (d. h. zwei Klasse-I-Mutationen), ist nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen.

Klinische Studien zum Vergleich von IVA/TEZ/ELX mit TEZ/IVA oder IVA

Es wurden keine klinischen Studien mit einem direkten Vergleich von IVA/TEZ/ELX mit TEZ/IVA oder IVA bei Patienten durchgeführt, die keine *F508del*-Varianten aufweisen.

Patienten nach Organtransplantation

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit häufig angewendeten Immunsuppressiva siehe Abschnitt 4.5.

Hautausschläge

Hautausschläge treten in der Regel im ersten Behandlungsmonat auf. Die meisten Fälle waren leicht bis mittelschwer und in seltenen Fällen traten zusätzlich Symptome wie Fieber oder Gesichtsschwellungen auf. In den meisten Fällen wurde die Verabreichung von IVA/TEZ/ELX fortgesetzt und der Hautausschlag klang ohne Behandlung ab. Bei Kindern treten Hautausschläge häufiger auf als bei Erwachsenen. Im Vergleich zu Männern war die Häufigkeit von Hautausschlägen bei Frauen ebenfalls höher, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen (siehe Abschnitt 4.8). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hormonelle Kontrazeptiva eine Rolle beim Auftreten von Hautausschlägen spielen. Bei Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und einen Hautausschlag entwickeln, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA ohne hormonelle Kontrazeptiva angemessen ist. Wenn der Hautausschlag nicht zurückkehrt, kann auch die Wiederaufnahme der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

In die klinischen Studien zu IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene. Die Dosisempfehlungen beruhen auf dem pharmakokinetischen Profil und den Erkenntnissen aus klinischen Studien mit Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit IVA sowie IVA-Monotherapie (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren
Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von IVA deutlich vermindert und es wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei IVA/TEZ/ELX und IVA führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren
Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöht. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA muss angepasst werden, wenn sie gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und ***Tabelle 2*** in Abschnitt 4.2).

Katarakte

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von ELX, TEZ und/oder IVA

CYP3A-Induktoren
ELX, TEZ und IVA sind Substrate von CYP3A (IVA ist ein sensitives Substrat von CYP3A). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren kann unter Umständen zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit und folglich zu einer verminderten Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer deutlichen Abnahme der Fläche unter der Kurve (AUC) von IVA um 89 %. Demnach ist auch zu erwarten, dass die Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren ebenfalls herabgesetzt sein wird; die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Beispiele für starke CYP3A-Induktoren sind:
- Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

CYP3A-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte die AUC von ELX um das 2,8-Fache und die AUC von TEZ um das 4,0- bis 4,5-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol und Ketoconazol erhöhte sich die AUC von IVA um das 15,6-Fache bzw. das 8,5-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA sollte reduziert werden, wenn diese gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe ***Tabelle 2*** in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Beispiele für starke CYP3A-Inhibitoren sind:
- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol
- Telithromycin und Clarithromycin

Simulationen deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit den mäßigen CYP3-Inhibitoren Fluconazol, Erythromycin und Verapamil die AUC von ELX und TEZ um das etwa 1,9-Fache bis 2,3-Fache erhöhen könnte. Die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol erhöhte die IVA-AUC um das 2,9-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und von IVA ist zu reduzieren, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe ***Tabelle 2*** in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Beispiele für mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind:
- Fluconazol
- Erythromycin

Der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Inhaltstoffe enthält, die mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind, kann die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöhen. Während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und IVA ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).

Ciprofloxacin
Die gleichzeitige Anwendung von ELX/TEZ/IVA mit Ciprofloxacin wurde nicht untersucht. Ciprofloxacin hatte jedoch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von TEZ oder IVA und es ist auch nicht zu erwarten, dass es einen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von ELX hat. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von IVA/TEZ/ELX mit Ciprofloxacin keine Dosisanpassung erforderlich.

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass ELX ein Substrat für die Efflux-Transporter P-gp (*P -Glykoprotein*) und BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*, *Brustkrebsresistenzprotein*) ist, aber kein Substrat für OATP1B1 oder OATP1B3. Aufgrund seiner hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit für eine intakte Ausscheidung wird nicht erwartet, dass die Bioverfügbarkeit von ELX durch die gleichzeitige Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren maßgeblich beeinflusst wird.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass TEZ ein Substrat für den Aufnahme-Transporter OATP1B1 (*Organo-Anion-Transporter B1*) und die Efflux-Transporter P-gp und BCRP ist. TEZ ist kein Substrat von OATP1B3. Es ist aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem TEZ mit keiner erheblichen Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Tezacaftor durch gleichzeitig angewendete Inhibitoren von OATP1B1, P-gp oder BCRP zu rechnen. Die Bioverfügbarkeit von M2-TEZ (einem TEZ-Metaboliten) kann jedoch durch P-gp-Inhibitoren erhöht werden. Bei der Anwendung von P-gp-Inhibitoren (wie z. B. Ciclosporin) zusammen mit IVA/TEZ/ELX ist daher Vorsicht geboten.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass IVA kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp ist. IVA und seine Metaboliten sind *in vitro*-Substrate von BCRP. Aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem Ivacaftor ist nicht damit zu rechnen, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren die Bioverfügbarkeit von IVA und M1-IVA verändert, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA voraussichtlich nicht klinisch relevant sind.

Arzneimittel, die von ELX, TEZ und/oder IVA beeinflusst werden

CYP2C9-Substrate
IVA kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit IVA/TEZ/ELX und IVA eine Überwachung der INR (*International Normalized Ratio*) empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimepirid und Glipizid; bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist daher Vorsicht geboten.

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern
Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA oder TEZ/IVA mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte sich die AUC von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch IVA übereinstimmt. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

ELX und M23-ELX hemmen die Aufnahme durch OATP1B1 und OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA erhöhten die AUC von Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, um das 1,2-Fache. Bei Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, wie z. B. Statine, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid, kann die gleichzeitige Anwendung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten von OATP1B1 oder OATP1B3 ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung erfolgen. Bilirubin ist ein OATP1B1- und OATP1B3-Substrat. In Studie 445-102 wurden leichte Anstiege des mittleren Gesamtbilirubins beobachtet (Veränderung um bis zu 4,0 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert). Dieser Befund stimmt überein mit der *In-vitro*-Hemmung der Bilirubin-Transporter OATP1B1 und OATP1B3 durch ELX und M23-ELX.

ELX und IVA sind BCRP-Inhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln erhöhen, die BCRP-Substrate sind, wie z. B. Rosuvastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit BCRP-Substraten ist eine entsprechende Überwachung erforderlich.

Hormonelle Kontrazeptiva

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA wurden zusammen mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel untersucht und hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Es ist nicht zu erwarten, dass IVA/TEZ/ELX und IVA einen Einfluss auf die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva haben.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von ELX, TEZ oder IVA bei Schwangeren hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen ist es vorzuziehen, eine Anwendung von IVA/TEZ/ELX während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass ELX, TEZ und IVA in die Muttermilch übergehen und im Plasma gestillter Neugeborener/Kinder behandelter Frauen nachgewiesen wurden. Es liegen keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen von IVA/TEZ/ELX bei Neugeborenen/Kindern vor. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX verzichtet werden soll/die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von ELX, TEZ und IVA auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei klinisch relevanten Expositionen hatte TEZ keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistungsindizes von männlichen und weiblichen Ratten. ELX und IVA hatten eine Wirkung auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es liegen Berichte über Schwindelgefühl bei Patienten unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA, TEZ/IVA in Kombination mit IVA und unter IVA-Monotherapie vor (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Schwindelgefühl sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten ab 12 Jahren, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, waren Kopfschmerz (17,3 %), Diarrhoe (12,9 %), Infektion der oberen Atemwege (11,9 %) und Aminotransferase erhöht (10,9 %).

Die schwerwiegende Nebenwirkung Hautausschlag bei Patienten im Alter ab 12 Jahren wurde von 1,5 % der Patienten berichtet, die mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 zeigt Nebenwirkungen, die unter IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA, unter TEZ/IVA in Kombination mit IVA und unter IVA-Monotherapie beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die Sicherheitsdaten der folgenden Studien stimmten mit den in Studie 445-102 beobachteten Sicherheitsdaten überein.

- Eine 4-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an 107 Patienten ab 12 Jahren (Studie 445-103).
- Eine 192-wöchige, offene Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 445-105) bei 506 Patienten, die aus Studie 445-102 und 445-103 übernommen wurden.
- Eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an 258 Patienten ab 12 Jahren (Studie 445-104).
- Eine 24-wöchige offene Studie (Studie 445-106) an 66 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren.
- Eine 24-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte Studie (Studie 445-116) an 121 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren.
- Eine 192-wöchige, zweiteilige (Teil A und Teil B), offene Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 445-107) für 64 Patienten im Alter ab 6 Jahren, die aus der Studie 445-106 übernommen wurden.

Tabelle 4: Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege*, Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Rhinitis*, Influenza*	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie*	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen, Verhaltensänderungen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*, Schwindelgefühl*	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen, Beschwerden im Ohr, Tinnitus, Trommelfellhyperämie, Gleichgewichtsstörungen (vestibuläre Störungen)	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase*	Sehr häufig
	Rhinorrhoe*, verstopfte Nasennebenhöhlen, Rachenrötung, anormale Atmung*	Häufig
	Giemen*	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe*, Bauchschmerzen*	Sehr häufig
	Übelkeit, Oberbauchschmerzen*, Blähungen*	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
	Alaninaminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Aspartataminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Leberschädigung†, Anstieg des Gesamtbilirubins†	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag*	Sehr häufig
	Akne*, Pruritus*	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderung in der Brust	Häufig
	Brustentzündung, Gynäkomastie, Affektion der Brustwarzen, Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Bakterien im Sputum, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*	Sehr häufig
	Erhöhter Blutdruck*	Gelegentlich

* Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA beobachtet wurden.

† Leberschädigung (Anstiege von ALT und AST sowie Gesamtbilirubin) wurde anhand von Daten nach der Markteinführung für IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA berichtet. Die Häufigkeit ist anhand der vorliegenden Daten nicht abschätzbar.

- Eine 24-wöchige offene Studie (Studie 445-111) an 75 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren.
- Eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Studie 445-124) an 307 Patienten im Alter ab 6 Jahren.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Transaminasenanstiege

In Studie 445-102 betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8, > 5 oder > 3 × ULN bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten 1,5 %, 2,5 % bzw. 7,9 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,0 %, 1,5 % bzw. 5,5 %. Die Inzidenz der Nebenwirkung Transaminasenanstiege betrug bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten 10,9 % und 4,0 % bei den mit Placebo behandelten Patienten.

In den offenen Studien brachen einige Patienten die Behandlung aufgrund erhöhter Transaminasenwerte ab. Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Behandlungsabbruch aufgrund erhöhter Transaminasenwerte berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschläge

Studien bei mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten über 12 Jahren zeigten eine Inzidenz von Hautausschlägen (z. B. Hautausschlag, juckender Hautausschlag) von 10,9 % (Studie 445-102) im Vergleich zu 6,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Bei Kindern und Jugendlichen war die Inzidenzrate höher (weitere Einzelheiten finden Sie im Abschnitt „Kinder und Jugendliche“). Die Inzidenz von Hautausschlägen nach Geschlecht des Patienten betrug 5,8 % bei Männern und 16,3 % bei Frauen unter den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten und 4,8 % bei Männern sowie 8,3 % bei

Frauen unter den mit Placebo behandelten Patienten. Unter den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten lag die Inzidenz von Hautausschlägen bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen, bei 20,5 % und bei Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva einnahmen, bei 13,6 % (siehe Abschnitt 4.4).

Insgesamt treten Hautausschläge in der Regel im ersten Behandlungsmonat auf. Die meisten Fälle waren leicht bis mittelschwer, und in seltenen Fällen war der Hautausschlag mit zusätzlichen Symptomen wie Fieber oder Gesichtsschwellungen verbunden. In den meisten Fällen wurde die Verabreichung von IVA/TEZ/ELX fortgesetzt und der Hautausschlag klang ohne Behandlung ab.

Kreatinphosphokinaseanstieg
In Studie 445-102 betrug die Inzidenz von maximalen Kreatinphosphokinasespiegeln > 5 × ULN 10,4 % unter IVA/TEZ/ELX und 5,0 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die beobachteten Kreatinphosphokinaseanstiege waren im Allgemeinen vorübergehend und asymptomatisch und vielen ging eine körperliche Betätigung voraus.

Blutdruckanstieg
In Studie 445-102 betrug der maximale Anstieg des mittleren systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert 3,5 mmHg bzw. 1,9 mmHg bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten (Ausgangswert: 113 mmHg systolisch und 69 mmHg diastolisch) und 0,9 mmHg bzw. 0,5 mmHg bei den mit Placebo behandelten Patienten (Ausgangswert: 114 mmHg systolisch und 70 mmHg diastolisch).

Der Anteil der Patienten, die mindestens zweimal einen systolischen Blutdruck > 140 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck > 90 mmHg hatten, betrug 5,0 % bzw. 3,0 % bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten, verglichen mit 3,5 % bzw. 3,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA in den Studien 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 und 445-124 wurden bei 272 Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren ausgewertet. Das Sicherheitsprofil von Kindern und Jugendlichen deckt sich im Allgemeinen mit dem von erwachsenen Patienten.

In Studie 445-106 bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) > 8, > 5 und > 3 × ULN 0,0 %, 1,5 % bzw. 10,6 %. Von den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 × ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 × ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab (siehe Abschnitt 4.4).

In Studie 445-111 bei Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) > 8, > 5 und > 3 × ULN 1,3 %, 2,7 % bzw. 8,0 %. Von den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 × ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 × ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschlag
Während Studien an Patienten über 12 Jahren eine Inzidenzrate von 10,9 % zeigten (Studie 445-102), lag die Inzidenzrate bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren bei 24,2 % (Studie 445-106). In Studie 445-111 bei Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren zeigten 15 Teilnehmer (20,0 %) mindestens 1 Hautausschlag, 4 Mädchen (9,8 %) und 11 Jungen (32,4 %).

Linsentrübung
Bei einem Patienten trat eine Linsentrübung als unerwünschtes Ereignis auf.

Verhaltensänderungen
Die meisten Fälle von Verhaltensänderungen wurden bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren berichtet.

Andere besondere Patientengruppen

Mit Ausnahme der Geschlechtsunterschiede beim Hautausschlag war das Sicherheitsprofil von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Allgemeinen in allen Subgruppen von Patienten ähnlich; dies gilt auch für die Auswertung nach Alter, nach dem Ausgangswert für das forcierte exspiratorische Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts ($ppFEV_1$) und die geographische Region.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit IVA/TEZ/ELX steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt, ATC-Code: R07AX32

Wirkmechanismus

ELX und TEZ sind CFTR-Korrektoren, die an verschiedene Stellen des CFTR-Proteins binden, so eine additive Wirkung auf die zelluläre Verarbeitung und den Transport von CFTR haben und dadurch die Menge von CFTR-Protein an der Zelloberfläche im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein erhöhen. IVA verstärkt die CFTR-Kanal-Öffnungswahrscheinlichkeit (oder Gating-Aktivität) des CFTR-Proteins auf der Zelloberfläche.

Die kombinierte Wirkung von ELX, TEZ und IVA ist eine Zunahme der Menge und Funktion von CFTR an der Zelloberfläche, was zu einer erhöhten CFTR-Aktivität führt, die anhand des CFTR-vermittelten Chloridionentransports messbar ist.

CFTR-Chloridtransport-Assay in *Fischer Rat Thyroid* (FRT)-Zellen, die mutiertes CFTR exprimieren

Das Ansprechen des Chloridtransports von mutiertem CFTR-Protein auf IVA/TEZ/ELX wurde in elektrophysiologischen Studien in der Ussing-Kammer unter Verwendung eines Panels von FRT-Zelllinien, die mit einzelnen *CFTR*-Mutationen transfiziert waren, untersucht. IVA/TEZ/ELX erhöhten den Chloridtransport in den FRT-Zellen, die bestimmte *CFTR*-Mutationen exprimieren.

Der Schwellenwert für das Ansprechen des CFTR-Chloridtransports *in vitro* war definiert als ein Nettoanstieg von mindestens 10 % des Normalwerts gegenüber dem Ausgangswert, weil dies prädiktiv für einen klinischen Nutzen ist oder zumindest eine vernünftige Vorhersage des klinischen Nutzens erwarten lässt. Die Höhe der Nettoveränderung gegenüber dem Ausgangswert des CFTR-vermittelten Chloridtransports *in vitro* korreliert bei einzelnen Mutationen nicht mit dem Umfang des klinischen Ansprechens.

Bei CF wird das Vorliegen einer *CFTR*-Mutation, die gemäß der *In-vitro*-Daten in FRT-Zellen auf IVA/TEZ/ELX anspricht, wahrscheinlich zu einem klinischen Ansprechen führen.

Tabelle 5 auf Seite 7 zeigt *CFTR*-Mutationen, die in das Anwendungsgebiet für die Kaftrio-Behandlung einbezogen wurden. Das Vorliegen von *CFTR*-Mutationen, die in dieser Tabelle aufgeführt sind, ersetzt nicht die Diagnose einer Mukoviszidose und darf nicht als alleiniges Kriterium für die Verschreibung der Behandlung herangezogen werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf die Schweißchloridkonzentration
In Studie 445-102 (Patienten mit einer *F508del*-Mutation auf einem Allel und einer Mutation auf dem zweiten Allel, für die entweder keine Produktion von CFTR-Protein vorhergesagt wird oder die zu einem CFTR-Protein führt, das kein Chlorid transportiert und *in vitro* nicht auf andere CFTR-Modulatoren [IVA und TEZ/IVA] anspricht) wurde eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4 beobachtet und über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten. Der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert bis zu einschließlich Woche 24 betrug −41,8 mmol/l (95 % KI: −44,4; −39,3; $p < 0{,}0001$).

In Studie 445-103 (Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind) betrug der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zu TEZ/

Tabelle 5: *CFTR*-Mutationen, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten als ansprechend auf IVA/TEZ/ELX gelten				
293A→G	*E1433K*	*I1023R*	*P1013H*	*S1251N*
314del9	*E193K*	*I1051V*	*P1013L*	*S1255P*
546insCTA	*E217G*	*I105N*	*P1021L*	*S1362N*
548insTAC	*E257G*	*I1139V*	*P1021T*	*S158G*
711+3A→G[*]	*E264V*	*I119M*	*P1050A*	*S158N*
1140-1151dup	*E279D*	*I119V*	*P111A*	*S158R*
1461insGAT	*E282D*	*I1203V*	*P111L*	*S158T*
1507_1515del9	*E292K*	*I1230T*	*P1372T*	*S182R*
2055del9	*E384K*	*I1234L*	*P140S*	*S308P*
2183A→G	*E403D*	*I1234V*	*P205S*	*S341P*
2789+5G→A[*]	*E474K*	*I125T*	*P355L*	*S364P*
2851A/G	*E479D*	*I1269N*	*P41R*	*S42F*
3007del6	*E527G*	*I1366N*	*P439S*	*S434P*
3132T→G	*E528A*	*I1366T*	*P477S*	*S485C*
3141del9	*E56K*	*I148L*	*P499A*	*S492F*
3143del9	*E588K*	*I148N*	*P499S*	*S50P*
3272-26A→G[*†]	*E588V*	*I175V*	*P5L*[†]	*S519G*
3331del6	*E60K*	*I203M*	*P574H*	*S531P*
3410T→C	*E725K*	*I331N*	*P574R*	*S549I*
3523A→G	*E822K*	*I336K*	*P67L*[*]	*S549N*
3601A→C	*E826K*	*I336L*	*P731L*	*S549R*[*]
3761T→G	*E831X*	*I444S*	*P750L*	*S557F*
3791C/T	*E92K*	*I444T*	*P798S*	*S589I*
3849+10kbC→T[*†]	*F1016S*	*I497S*	*P988R*	*S589N*
3850G→A	*F1052V*	*I502T*	*P99R*	*S624R*
3978G→C	*F1074L*	*I506L*	*Q1012P*	*S686Y*
A1006E	*F1078S*	*I506V*	*Q1209P*	*S737F*
A1018E	*F1099L*	*I506V;D1168G*[‡]	*Q1238R*	*S821G*
A1025D	*F1107L*	*I521S*	*Q1291H*	*S898R*
A1067P	*F1286S*	*I530N*	*Q1291R*	*S912L*
A1067T	*F191V*	*I539T*	*Q1309H*	*S912L;G1244V*[‡]
A1067V	*F200I*	*I556V*	*Q1313K*	*S912T*
A107G	*F311del*	*I586V*	*Q1352H*	*S912W*
A1081V	*F311L*	*I601F*	*Q151K*	*S945L*[*†]
A1087P	*F312del*	*I616T*	*Q179K*	*S955P*
A1136T	*F433L*	*I618N*	*Q237E*	*S977F*
A120T	*F508C;S1251 N*[‡]	*I618T*	*Q237H*	*S977F;R1438W*[‡]
A1285G	*F508del*[*]	*I86M*	*Q237P*	*T1036I*
A1285V	*F508del;R1438W*[‡]	*I980K*	*Q2X*	*T1036N*[*]
A1319E	*F575Y*	*I982M*	*Q30P*	*T1057R*
A1364V	*F587I*	*I991M*	*Q359K;T360K*[‡]	*T1086A*
A1374D	*F587L*	*K1060T*	*Q359R*	*T1086I*
A141D	*F693L(TTG)*	*K1080Q*	*Q372H*	*T1246I*
A1466S	*F834L*	*K162E*	*Q493L*	*T1299I*
A155P	*F87L*	*K464E*	*Q493R*	*T1299K*
A209S	*F932S*	*K464N*	*Q552P*	*T1396P*
A234D	*F994C*	*K481E*	*Q715H*	*T338I*
A234V	*G1047D*	*K522E*	*Q799K*	*T351I*
A238V	*G1047R*	*K522Q*	*Q890R*	*T351S*
A300D	*G1061R*	*K536E*	*Q98P*	*T351S;R851L*[‡]
A309D	*G1069R*	*K564E*	*Q98R*	*T388M*
A349V	*G1123R*	*K598E*	*R1048G*	*T465I*
A357T	*G1127E*	*K68E*	*R1066C*[†]	*T501A*
A455E[*†]	*G1173S*	*K951E*	*R1066G*	*T582I*

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

A455V	*G1237V*	*L100V*	*R1066H*[*†]	*T582S*
A457T	*G1244E*	*L1011S*	*R1070P*	*T896I*
A462P	*G1244R*	*L1040F*	*R1070Q*	*T908N*
A46D	*G1247R*	*L1065R*	*R1070W*	*T990I*
A46V	*G1249E*	*L1077P*[*†]	*R1097H*	*V1008D*
A534E	*G1249R*	*L102R;F1016S*[‡]	*R1128G*	*V1010D*
A554E	*G1265V*	*L1227S*	*R1162Q*	*V1108L*
A566D	*G126D*	*L1260P*	*R117C*[†]	*V1114L*
A62P	*G1298V*	*L1324P*	*R117C;G576A;R668C*[‡]	*V1153E*
A872E	*G1349D*	*L1335F*	*R117G*	*V11I*
A959V	*G149R;G576A;R668C*[‡]	*L1335P*	*R117H*[*]	*V1240G*
A9V	*G178E*	*L1339F*	*R117L*	*V1293G*
C128R	*G178R*	*L137P*	*R117L;L997F*[‡]	*V1293I*
C1355F	*G194R*	*L1388P*	*R117P*	*V1318A*
c.1367_1369dupTTG	*G194V*	*L145H*	*R1239S*	*V1415F*
C225R	*G213E*	*L145V*	*R1283G*	*V201M*
C225Y	*G213E;R668C*[‡]	*L1480P*	*R1283M*	*V232A*
C491R	*G213V*	*L159S*	*R1283S*	*V232D*
C590Y	*G226R*	*L15P*	*R1422W*	*V317A*
C76W	*G239R*	*L15P;L1253F*[‡]	*R1438W*	*V322M*
C866W	*G241W*	*L165S*	*R1453W*	*V392G*
C866Y	*G253R*	*L167R*	*R170C*	*V393L*
CFTRdup1-3	*G27E*	*L183I*	*R248K*	*V456A*
CFTRdup22,23	*G27R*	*L206W*[*†]	*R248T*	*V456F*
D110E	*G314A*	*L210P*	*R258G*	*V520I*
D110H	*G314E*	*L227P*	*R297Q*	*V562I;A1006E*[‡]
D110N	*G314R*	*L293P*	*R31L*	*V562L*
D112N	*G424S*	*L327P*	*R334L*	*V591A*
D1152A	*G437D*	*L32P*	*R334Q*	*V603F*
D1152H[*†]	*G461R*	*L333F*	*R334W*[†]	*V855I*
D1154G	*G461V*	*L333H*	*R347H*[*]	*V915L*
D1154N	*G463D*	*L346P*	*R347L*	*V920L*
D1168G	*G463V*	*L365P*	*R347P*	*V920M*
D1270N[*]	*G480C*	*L441P*	*R352G*	*V938G*
D1270Y	*G480D*	*L453S*	*R352Q*	*V93D*
D1305E	*G480S*	*L467F*	*R352W*	*V93G*
D1312G	*G500D*	*L558F*	*R3M*	*W79R*
D1377H	*G544S*	*L568F*	*R516S*	*W1098C*
D1445N	*G545R*	*L619S*	*R553Q*	*W1282G*
D192G	*G551A*	*L633P*	*R555G*	*W1282R*
D192N	*G551D*[*]	*L636P*	*R55K*	*W202C*
D249Y	*G551R*	*L88S*	*R600S*	*W361R*
D373N	*G551S*	*L927P*	*R709Q*	*W496R*
D426N	*G576A;R668C*[‡]	*L967F;L1096R*[‡]	*R74Q*	*Y1014C*
D443Y	*G576A;S1359Y*[‡]	*L973F*	*R74Q;R297Q*[‡]	*Y1014DEL*
D443Y;G576A;R668C[‡]	*G622D*	*L986P*	*R74Q;V201M;D1270N*[‡]	*Y1032C*
D44G	*G622V*	*M1028R*	*R74W*	*Y1032N*
D529G	*G628A*	*M1101K*[*†]	*R74W;D1270N*[‡]	*Y1073C*
D537N	*G628R*	*M1137R*	*R74W;R1070W;D1270N*[‡]	*Y1092H*
D565G	*G723V*	*M1137V*	*R74W;S945L*[‡]	*Y109H*
D567N	*G85E*[*†]	*M1157I*	*R74W;V201M*[‡]	*Y109N*
D579G	*G930E*	*M1210K*	*R74W;V201M;D1270N*[‡]	*Y122C*
D58H	*G970D*	*M1354T*	*R74W;V201M;L997F*[‡]	*Y1381H*
D58V	*G970S*	*M150K*	*R74W;V201M;Q1268R*[‡]	*Y161C*

D614G	*G970V*	*M150R*	*R751L*	*Y161D*
D651H	*H1054D*	*M152L*	*R75L*	*Y161S*
D651N	*H1054Y*	*M152V*	*R75Q;L1065P*‡	*Y301C*
D806G	*H1079P*	*M265R*	*R75Q;N1088D*‡	*Y563N*
D828G	*H1085P*	*M348K*	*R75Q;S549N*‡	*Y569H*
D891G	*H1085R*	*M394L*	*R765S*	*Y577F*
D924N	*H1197L*	*M469V*	*R766K*	*Y84H*
D979A	*H1375N*	*M498I*	*R792G*	*Y89C*
D979V	*H1375P*	*M595V*	*R792Q*	*Y913S*
D985H	*H1375R*	*M952I*	*R810G*	*Y919C*
D985Y	*H139L*	*M952T*	*R851L*	
D993A	*H139R*	*M961L*	*R933G*	
D993G	*H139Y*	*N1088D*	*S1045Y*	
D993Y	*H146R*	*N1195T*	*S108F*	
deltaM1140	*H199Q*	*N1303I*	*S1118F*	
E1104K	*H199Y*	*N1303K**	*S1141N*	
E1104V	*H609L*	*N186K*	*S1159F*	
E1123del	*H620P*	*N187K*	*S1159P*	
E1126K	*H620Q*	*N287K*	*S1188L*	
E116K	*H939R*	*N287Y*	*S1188P*	
E116Q	*H939R;H949L*‡	*N396Y*	*S13F*	
E1221V	*H949L*	*N418S*	*S13P*	
E1228K	*H954P*	*N847S*	*S18I*	
E1401G		*N900K*	*S18N*	
E1409K				

Es gibt Patienten mit CF, die zwei seltene Nicht-*F508del-CFTR*-Mutationen aufweisen, die nicht in ***Tabelle 5*** aufgeführt sind. Sofern bei diesen Patienten nicht zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntlich kein CFTR-Protein bilden) vorliegen (siehe Abschnitt 4.1), könnten sie auf die Behandlung ansprechen. Bei solchen Patienten kann 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.

Die individuelle CF-Diagnose ist auf der Grundlage der diagnostischen Leitlinien und einer klinischen Beurteilung zu stellen, da bei Patienten mit demselben Genotyp erhebliche Unterschiede im Phänotyp bestehen können.

* Mutationen, die von klinischen Daten unterstützt werden.
† Mutationen, die von Real-World-Daten von ≥ 5 Patienten unterstützt werden.
‡ Komplexe/zusammengesetzte Mutationen, bei denen ein einzelnes Allel des CFTR-Gens mehrere Mutationen hat, die unabhängig von Mutationen auf dem anderen Allel existieren.
Nicht näher bezeichnete Mutationen werden auf der Grundlage des FRT-Assays berücksichtigt, bei dem ein positives Ergebnis auf ein klinisches Ansprechen hindeutet.

IVA in Kombination mit IVA für die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4 – 45,1 mmol/l (95 % KI: –50,1; –40,1; $p < 0{,}0001$).

In Studie 445-104 (Patienten waren heterozygot für die *F508del*-Mutation und hatten eine Mutation auf dem zweiten Allel, die mit einem Gating-Defekt oder mit CFTR-Restaktivität assoziiert ist) betrug die mittlere, absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 8 für die Gruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA -22,3 mmol/l (95 % KI: –24,5; –20,2; $p < 0{,}0001$). Der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zur Kontrollgruppe (IVA-Gruppe oder Gruppe mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA) betrug –23,1 mmol/l (95 % KI: –26,1; –20,1; $p < 0{,}0001$).

In Studie 445-106 (Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind) betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline (n = 62) bis einschließlich Woche 24 (n = 60) –60,9 mmol/l (95 % KI: –63,7; –58,2)*. Die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 12 (n = 59) betrug -58,6 mmol/l (95 % KI: –61,1; –56,1).

* Es standen nicht für alle in die Analysen einbezogenen Teilnehmer Daten von allen Nachbeobachtungsvisiten zur Verfügung; dies gilt insbesondere für den Zeitraum ab Woche 16. Die Möglichkeit zur Datenerfassung in Woche 24 wurde durch die COVID-19-Pandemie erschwert. Die Daten von Woche 12 sind von der Pandemie weniger betroffen.

In Studie 445-116 (Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind) führte die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA zu einer Abnahme der Schweißchloridkonzentration bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Placebo. Der mittlere Behandlungsunterschied (LS) zwischen der Gruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der Placebo-Gruppe in Bezug auf die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 betrug –51,2 mmol/l (95 %-KI: –55,3; –47,1; nominal $p < 0{,}0001$).

In Studie 445-111 (Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind) betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 – 57,9 mmol/l (95 %-KI: –61,3; –54,6).

In Studie 445-124 (Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer qualifizierenden Nicht-*F508del-CFTR*-Mutation, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht [siehe ***Tabelle 6*** auf Seite 10]) betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Placebo –28,3 mmol/l (95 %-KI: –32,1; –24,5 mmol/l; $p < 0{,}0001$).

Kardiovaskuläre Wirkungen

Wirkung auf das QT-Intervall
Bei Dosen bis zum Zweifachen der empfohlenen Höchstdosis von ELX und dem

Dreifachen der empfohlenen Höchstdosis von TEZ und IVA wurde das QT/QTc-Intervall bei gesunden Probanden nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß verlängert.

Herzfrequenz
In Studie 445-102 wurde bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, eine mittlere Abnahme der Herzfrequenz um 3,7 bis 5,8 Schläge pro Minute (S/min) gegenüber dem Ausgangswert (76 S/min) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA bei CF-Patienten wurde in sieben Phase-3-Studien nachgewiesen. Die in diese Studien eingeschlossenen Patienten waren homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und hatten eine Minimalfunktionsmutation (MF), einen Gating-Defekt oder eine mit CFTR-Restaktivität assoziierte Mutation auf dem zweiten Allel. In Studie 445-124 wurden Patienten mit mindestens einer qualifizierenden Nicht-*F508del*-CFTR-Mutation aufgenommen, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht (siehe ***Tabelle 6***).

Bei Studie 445-102 handelte es sich um eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie an Patienten, die eine *F508del*-Mutation auf einem Allel und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel aufwiesen. CF-Patienten, die für diese Studie in Frage kamen, mussten entweder Klasse-I-Mutationen aufweisen, die voraussichtlich zu keiner Bildung von CFTR-Protein führen (einschließlich Nonsense-Mutationen, kanonische Spleißmutationen sowie kleiner (≤ 3 Nukleotide) und nicht-kleiner (> 3 Nukleotide) Insertions-/Deletions-Frameshift-Mutationen) oder Missense-Mutationen, die zu einem CFTR-Protein führen, das kein Chlorid transportiert und *in vitro* nicht auf IVA und TEZ/IVA anspricht. Die häufigsten Allele mit Minimalfunktion, die in der Studie untersucht wurden, waren *G542X, W1282X, R553X* und *R1162X; 621+1G→T, 1717-1G→A* und *1898+1G→A*; *3659delC* und *394delTT; CFTRdele2,3* sowie *N1303K, I507del, G85E, R347P* und *R560T*. Insgesamt 403 Patienten ab 12 Jahren (mittleres Alter 26,2 Jahre) wurden randomisiert einer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA oder Placebo zugewiesen. Die Patienten hatten beim Screening ein $ppFEV_1$ zwischen 40 und 90 %. Der mittlere $ppFEV_1$-Ausgangswert betrug 61,4 % (Bereich: 32,3 %; 97,1 %).

Studie 445-103 war eine 4-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation waren. Insgesamt 107 Patienten im Alter ab 12 Jahren (Durchschnittsalter 28,4 Jahre) erhielten während einer 4-wöchigen, offenen Einleitungsphase („*run-in*‘ Phase‘)TEZ/IVA in Kombination mit IVA und wurden dann auf eine Behandlung mit entweder IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA oder TEZ/IVA in Kombination mit IVA während einer 4-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase randomisiert. Die Patienten hatten beim Screening einen $ppFEV_1$-Wert zwischen 40 % und 90 %. Der mittlere $ppFEV_1$-Ausgangswert nach der Einleitungsphase betrug 60,9 % (Bereich: 35,0 %, 89,0 %).

Tabelle 6: Geeignete *CFTR*-Mutationen, die auf IVA/TEZ/ELX ansprechen

2789+5G>A	*D1152H*	*L997F*	*R117C*	*T338I*
3272-26A>G	*G85E*	*M1101K*	*R347H*	*V232D*
3849+10kbC>T	*L1077P*	*P5L*	*R347P*	
A455E	*L206W*	*R1066H*	*S945L*	

Studie 445-104 war eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an Patienten, die heterozygot waren für die *F508del*-Mutation und eine Mutation auf dem zweiten Allel hatten, die mit einem Gating-Defekt (Gating) oder mit CFTR-Restaktivität (RF) assoziiert ist. In einer 4-wöchigen offenen Einleitungsphase („*run-in*‘ Phase) wurden insgesamt 258 Patienten ab 12 Jahren (mittleres Alter 37,7 Jahre) entweder mit IVA (F/Gating) oder TEZ/IVA in Kombination mit IVA (F/RF) behandelt, und Patienten mit dem F/R117H-Genotyp erhielten IVA während der Einleitungsphase. Die Patienten wurden dann randomisiert einer Behandlung mit entweder IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA zugeteilt oder setzten die CFTR-Modulator-Therapie fort, die sie während der Einleitungsphase erhielten. Die Patienten hatten beim Screening einen $ppFEV_1$-Wert zwischen 40 % und 90 %. Das mittlere $ppFEV_1$ bei Baseline, im Anschluss an die Einleitungsphase, betrug 67,6 % (Bereich: 29,7 %; 113,5 %).

Studie 445-106 war eine 24-wöchige offene Studie an Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation waren. Insgesamt 66 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter bei Baseline 9,3 Jahre) erhielten eine Dosis abhängig von ihrem Gewicht. Patienten mit einem Körpergewicht < 30 kg bei Baseline erhielten zwei Tabletten IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg am Morgen und eine Tablette IVA 75 mg am Abend. Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bei Baseline erhielten zwei Tabletten IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg am Morgen und eine Tablette IVA 150 mg am Abend. Beim Screening hatten die Patienten einen $ppFEV_1$-Wert von ≥ 40 % und wogen ≥ 15 kg. Der mittlere $ppFEV_1$-Wert bei Baseline betrug 88,8 % (Bereich: 39,0 %; 127,1 %).

Studie 445-116 war eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie an Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter bei Baseline: 9,2 Jahre), die heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind. Insgesamt wurden 121 Patienten für eine Behandlung mit Placebo oder IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA randomisiert. Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten und bei Baseline < 30 kg wogen, erhielten zwei Tabletten IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg am Morgen und eine Tablette IVA 75 mg am Abend. Patienten, die bei Baseline ≥ 30 kg wogen, erhielten zwei Tabletten IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg am Morgen und eine Tablette IVA 150 mg am Abend. Beim Screening hatten die Patienten einen $ppFEV_1$-Wert ≥ 70 % [mittlerer $ppFEV_1$-Wert bei Baseline 89,3 % (Bereich: 44,6 %; 121,8 %)], $LCI_{2.5}$ ≥ 7,5 [mittlerer $LCI_{2.5}$ bei Baseline 10,01 (Bereich: 6,91; 18,36)] und wogen ≥ 15 kg.

Studie 445-111 war eine 24-wöchige offene Studie an Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (mittleres Alter bei Baseline: 4,1 Jahre). Insgesamt 75 Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation, wurden in die Studie aufgenommen und erhielten eine Dosis abhängig von ihrem Gewicht. Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg bei Baseline erhielten IVA 60 mg / TEZ 40 mg / ELX 80 mg einmal täglich morgens und IVA 59,5 mg einmal täglich abends. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bei Baseline erhielten IVA 75 mg alle 12 Stunden / TEZ 50 mg einmal täglich / ELX 100 mg einmal täglich.

Studie 445-124 war eine 24-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie an Patienten im Alter ab 6 Jahren. Für die Studienteilnahme kamen Patienten mit mindestens einer qualifizierenden Nicht-*F508del-CFTR*-Mutation, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht (siehe ***Tabelle 6***), infrage, bei denen keine (andere auf IVA/TEZ/ELX ansprechende) Ausschlussmutation vorlag.

In die Studie wurden insgesamt 307 Patienten aufgenommen und erhielten eine ihrem Alter und Körpergewicht angepasste Behandlung. Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht < 30 kg bei Baseline (n = 31) erhielten eine Behandlung mit ELX 100 mg 1 × täglich/TEZ 50 mg 1 × täglich/IVA 75 mg alle 12 Std. Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bei Baseline erhielten eine Behandlung mit ELX 200 mg 1 × täglich/TEZ 100 mg 1 × täglich/IVA 150 mg alle 12 Std. Patienten im Alter ≥ 12 Jahren bei Baseline erhielten eine Behandlung mit ELX 200 mg 1 × täglich/TEZ 100 mg 1 × täglich/IVA 150 mg alle 12 Std. Die Patienten hatten einen $ppFEV_1$-Wert ≥ 40 % und ≤ 100 % und waren beim Screening 6 Jahre oder älter. Der mittlere $ppFEV_1$-Wert bei Baseline betrug 67,7 % (Bereich: 34,0 %; 108,7 %).

Die Patienten in diesen Studien setzten ihre CF-Therapien (z. B. Bronchodilatatoren, inhalierte Antibiotika, Dornase-alfa und hypertone Natriumchloridlösung) fort, während etwaige frühere CFTR-Modulatortherapien, mit Ausnahme der Studienarzneimittel, abgesetzt wurden. Die Patienten hatten eine bestätigte CF-Diagnose.

Studie CFD-016 war eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Auswertung der klinischen Ergebnisse im medizinischen Versorgungsalltag bei Patienten im Alter ab 6 Jahren. Die Patienten hatten mindestens

eine auf IVA/TEZ/ELX ansprechende Mutation und wiesen keine *F508del*-Mutation auf. Insgesamt wurden 422 Patienten ausgewertet und es lagen insgesamt 82 auf IVA/TEZ/ELX ansprechende Nicht-*F508del*-Mutationen vor. Der mittlere $ppFEV_1$-Wert bei Baseline betrug 74,15 %.

In den Studien 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 und 445-124 setzten die Patienten ihre CF-Therapien fort, während etwaige frühere CFTR-Modulatortherapien, mit Ausnahme der Studienarzneimittel, abgesetzt wurden. Patienten mit einer Lungeninfektion mit Mikroorganismen, die mit einer rascheren Abnahme der Lungenfunktion assoziiert sind, wie unter anderem *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* oder *Mycobacterium abscessus*, oder die beim Screening einen abnormalen Leberfunktionstest aufwiesen (ALT, AST, ALP oder GGT ≥ 3 × ULN oder Gesamtbilirubin ≥ 2 × ULN), waren ausgeschlossen. In der Studie 445-111 wurden auch Patienten mit ALT- oder AST-Werten ≥ 2 × ULN ausgeschlossen.

Patienten der Studien 445-102 und 445-103 konnten in eine 192-wöchige offene Verlängerungsstudie (Studie 445-105) übernommen werden. Die Patienten aus den Studien 445-104, 445-106, 445-116, 445-111 und 445-124 waren für den Übertritt in gesonderte offene Verlängerungsstudien qualifiziert.

Studie 445-102
In Studie 445-102 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des $ppFEV_1$ von Baseline bis Woche 24. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des $ppFEV_1$ von 14,3 Prozentpunkten (95 % KI: 12,7; 15,8; $p < 0{,}0001$) (siehe ***Tabelle 7***). Die mittlere Verbesserung des $ppFEV_1$ wurde bei der ersten Messung an Tag 15 festgestellt und hielt über den gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraum an. Verbesserungen des $ppFEV_1$ wurden unabhängig von Alter, Baseline-$ppFEV_1$, Geschlecht und geographischer Region beobachtet.

Insgesamt 18 Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, hatten zu Studienbeginn ein $ppFEV_1 < 40$ Prozentpunkten. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Untergruppe stimmten mit den im Gesamtkollektiv beobachteten Werten überein. Der durchschnittliche Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zu placebobehandelten Patienten in Bezug auf die absolute Veränderung des $ppFEV_1$ bis einschließlich Woche 24 betrug in dieser Untergruppe 18,4 Prozentpunkte (95 % KI: 11,5; 25,3).

Eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte ist ***Tabelle 7*** zu entnehmen.

Studie 445-103
In Studie 445-103 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des $ppFEV_1$ gegenüber Baseline in Woche 4 der doppelblinden Behandlungsphase. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA führte zu einer statistisch signifikanten Besserung des $ppFEV_1$ von 10,0 Prozent-

Tabelle 7: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-102)

Analyse	Statistik	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 200
Primäre Wirksamkeitsanalysen			
$ppFEV_1$-Wert bei Baseline	Mittelwert (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolute Veränderung des $ppFEV_1$ von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	 NA –0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $p < 0{,}0001$ 13,9 (0,6)
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung des $ppFEV_1$ von Baseline bis Woche 4 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA –0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $p < 0{,}0001$ 13,5 (0,6)
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen von Baseline bis einschließlich Woche 24*	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Jahr†) Rate Ratio (95 % KI) *p*-Wert	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $p < 0{,}0001$
Schweißchloridkonzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA –0,4 (0,9)	–41,8 (–44,4; –39,3) $p < 0{,}0001$ –42,2 (0,9)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 4 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	–41,2 (–44,0; –38,5) $p < 0{,}0001$ –41,2 (1,0)
Baseline-CFQ-R-Score für die respiratorische Domäne (Punkte)	Mittelwert (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolute Veränderung des CFQ-R –Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA –2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) $p < 0{,}0001$ 17,5 (1,0)
Absolute Veränderung des CFQ-R–Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis Woche 4 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA –1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) $p < 0{,}0001$ 18,1 (1,1)
Ausgangswert des BMI (kg/m^2)	Mittelwert (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolute Veränderung des BMI von Baseline bis Woche 24 (kg/m^2)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) $p < 0{,}0001$ 1,13 (0,07)

$ppFEV_1$: forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; NA: nicht zutreffend; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose; BMI: Body-Mass-Index

* Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung der Antibiotikatherapie (*i. v.*, inhaliert oder oral) als Folge von 4 oder mehr von 12 vorab definierten sinopulmonalen Anzeichen/Symptomen.

† Die geschätzte Ereignisrate pro Jahr wurde auf der Grundlage von 48 Wochen pro Jahr berechnet.

punkten (95 % KI: 7,4; 12,6; $p < 0,0001$) im Vergleich zu TEZ/IVA in Kombination mit IVA (siehe ***Tabelle 8***). Verbesserungen des ppFEV1 wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV1-Ausgangswert und geographischer Region beobachtet.

Tabelle 8 enthält eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation.

In einer Post-hoc-Analyse von Patienten mit (N = 66) und ohne (N = 41) kürzliche Anwendung eines CFTR-Modulators wurde eine Verbesserung des $ppFEV_1$ um 7,8 Prozentpunkte (95 %-KI: 4,8; 10,8) bzw. um 13,2 Prozentpunkte (95 %-KI: 8,5; 17,9) beobachtet.

Study 445-104

In Studie 445-104 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des $ppFEV_1$ gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 innerhalb der Behandlungsgruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des $ppFEV_1$ von 3,7 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI: 2,8; 4,6; $p < 0,0001$) (siehe ***Tabelle 9***). Die Gesamtverbesserungen des $ppFEV_1$ wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, $ppFEV_1$-Ausgangswert, geographischer Region und Genotyp-Gruppen (F/Gating oder F/RF) beobachtet.

Siehe ***Tabelle 9*** für eine Zusammenfassung der primären und sekundären Ergebnisse bei der Gesamtpopulation der Studie.

In einer Subgruppenanalyse an Patienten mit einem F/Gating-Genotyp betrug der Behand-

Tabelle 8: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-103)

Analyse*	Statistik	TEZ/IVA in Kombination mit IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 55
Primäre Wirksamkeitsanalysen			
ppFEV1 bei Baseline	Mittelwert (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolute Veränderung des $ppFEV_1$ von Baseline bis Woche 4 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) $p < 0,0001$ 10,4 (0,9)
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Schweißchloridkonzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 4 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	–45,1 (–50,1; –40,1) $p < 0,0001$ –43,4 (1,7)
Baseline-CFQ-R-Score für die respiratorische Domäne (Punkte)	Mittelwert (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolute Veränderung des CFQ-R–Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis Woche 4 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA –1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) $p < 0,0001$ 16,0 (2,0)

$ppFEV_1$: forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; NA: nicht zutreffend; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose

* Die Ausgangswerte für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte sind definiert als diejenigen am Ende der 4-wöchigen Einleitungsphase („*run-in*" Phase) mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA

Tabelle 9: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-104)

Analyse*	Statistik	Kontrollgruppe# N = 126	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 132
Primäre Wirksamkeitsanalyse			
Ausgangswert $ppFEV_1$	Mittelwert (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolute Veränderung des $ppFEV_1$ vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (Prozentpunkte)	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI) *p*-Wert	0,2 (–0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) $p < 0,0001$
Wichtigste und andere sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung des $ppFEV_1$ gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 im Vergleich zur Kontrollgruppe (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) $p < 0,0001$
Ausgangswert der Schweißchloridkonzentration (mmol/l)	Mittelwert (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (mmol/l)	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI) *p*-Wert	0,7 (–1,4; 2,8) NA	–22,3 (–24,5; –20,2) $p < 0,0001$
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 im Vergleich zur Kontrollgruppe (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) *p*-Wert	NA NA	–23,1 (–26,1; –20,1) $p < 0,0001$
Baseline-CFQ-R-Score für die respiratorische Domäne (Punkte)	Mittelwert (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 13

Fortsetzung der Tabelle

Analyse*	Statistik	Kontrollgruppe# N = 126	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 132
Wichtigste und andere sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung des CFQ-R –Scores für die respiratorische Domäne vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (Punkte)	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI)	1,6 (–0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolute Veränderung des CFQ-R –Scores für die respiratorische Domäne vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (Punkte) im Vergleich zur Kontrollgruppe	Behandlungsunterschied (95 % KI)	NA	8,7 (5,3; 12,1)

$ppFEV_1$: forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; NA: nicht zutreffend; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose

* Die Ausgangswerte für die primären und sekundären Endpunkte sind definiert als diejenigen am Ende der 4-wöchigen Einleitungsphase (‚*run-in*' Phase) mit IVA oder TEZ/IVA in Kombination mit IVA.

\# IVA-Gruppe oder Gruppe mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA.

lungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA (N = 50) im Vergleich zu IVA (N = 45) in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung des $ppFEV_1$ 5,8 Prozentpunkte (95 % KI: 3,5; 8,0). In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit einem F/RF-Genotyp betrug der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA (N = 82) im Vergleich zu TEZ/IVA in Kombination mit IVA (N = 81) in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung des $ppFEV_1$ 2,0 Prozentpunkte (95 % KI: 0,5; 3,4). Die Ergebnisse der Subgruppen mit dem F/Gating- und F/RF-Genotyp für die Verbesserung der Schweißchloridkonzentration und des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R stimmten mit den Gesamtergebnissen überein.

Studie 445-105

Studie 445-105 war eine 192-wöchige offene Verlängerungsstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA. Die Patienten, die aus Studie 445-102 (N = 399) und Studie 445-103 (N = 107) übernommen wurden, erhielten IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA.

In Studie 445-105 zeigten Patienten aus den Kontrollarmen der Hauptstudien Verbesserungen der Wirksamkeitsendpunkte, die mit denen übereinstimmten, welche bei Patienten beobachtet wurden, die in den Hauptstudien IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten. Patienten aus den Kontrollarmen sowie Patienten, die in den Hauptstudien IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, zeigten anhaltende Verbesserungen. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind in ***Tabelle 10*** zusammengefasst.

Tabelle 10: Studie 445-105, sekundäre Wirksamkeitsanalyse, vollständiges Analyseset (F/MF und F/F Patienten)

Analyse	Statistik	Studie 445-105, Woche 192			
		Placebo in 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX in 445-102 N = 196	TEZ/IVA in 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX in 445-103 N = 55
Absolute Veränderung des $ppFEV_1$ vom Ausgangswert† (Prozentpunkte)	n	136	133	32	36
	LS-Mittelwert	**15,3**	**13,8**	**10,9**	**10,7**
	95 % KI	(13,7; 16,8)	(12,3; 15,4)	(8,2; 13,6)	(8,1; 13,3)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert† (mmol/l)	n	133	128	31	38
	LS-Mittelwert	**–47,0**	**–45,3**	**–48,2**	**–48,2**
	95 % KI	(–50,1; –43,9)	(–48,5; –42,2)	(–55,8; –40,7)	(–55,1; –41,3)
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen während des kumulativen Dreifachkombinations(TC)-Wirksamkeitszeitraums‡	Anzahl der Ereignisse	385		71	
	Geschätzte Ereignisrate pro Jahr (95 % KI)	0,21 (0,17; 0,25)		0,18 (0,12; 0,25)	
Absolute Veränderung des BMI vom Ausgangswert† (kg/m^2)	n	144	139	32	42
	LS-Mittelwert	**1,81**	**1,74**	**1,72**	**1,85**
	95 % KI	(1,50; 2,12)	(1,43; 2,05)	(1,25; 2,19)	(1,41; 2,28)
Absolute Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert† (kg)	n	144	139	32	42
	LS-Mittelwert	**6,6**	**6,0**	**6,1**	**6,3**
	95 % KI	(5,5; 7,6)	(4,9; 7,0)	(4,6; 7,6)	(4,9; 7,6)
Absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R vom Ausgangswert† (Punkte)	n	148	147	33	42
	LS-Mittelwert	**15,3**	**18,3**	**14,8**	**17,6**
	95 % KI	(12,3; 18,3)	(15,3; 21,3)	(9,7; 20,0)	(12,8; 22,4)

ppFEV1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; BMI = Body-Mass-Index; CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose); LS-Mittelwert = Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; KI = Konfidenzintervall; n = Größe der Subgruppe

* Ausgangswert = Ausgangswert der Hauptstudie

† Bei Patienten, die auf die IVA/TEZ/ELX-Gruppe randomisiert wurden, umfasst der kumulative TC-Wirksamkeitszeitraum Daten aus den Hauptstudien für einen Behandlungszeitraum von 192 Wochen in Studie 445-105 (N = 255, einschließlich 4 Patienten, die nicht in Studie 445-105 übernommen wurden). Bei Patienten, die auf die Placebo- oder TEZ/IVA-Gruppe randomisiert wurden, umfasst der kumulative TC-Wirksamkeitszeitraum nur Daten für einen Behandlungszeitraum von 192 Wochen in Studie 445-105 (N = 255).

Studie 445-124
Die Sicherheit und Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX wurde an 307 Patienten im Alter ab 6 Jahren mit CF ohne *F508del*-Mutation, aber mit einer qualifizierenden, auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden *CFTR*-Mutation untersucht (Studie 445-124).

In Studie 445-124 war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die mittlere absolute Veränderung des $ppFEV_1$ von Baseline bis einschließlich Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration, der Score der respiratorischen Domäne des CFQ-R, Wachstumsparameter (BMI, Körpergewicht) und die Anzahl pulmonaler Exazerbationen. Siehe ***Tabelle 11*** für eine Zusammenfassung der primären und sekundären Wirksamkeitsergebnisse.

Study CFD-016
Studie CFD-016 schloss 422 Patienten mit homozygoter Nicht-*F508del*-CF ein, die gemäß *In-vitro*-Daten in FRT-Zellen mindestens eine auf IVA/TEZ/ELX ansprechende *CFTR*-Mutation aufwiesen. Nach einem Nachbeobachtungszeitraum von im Median 1,31 Jahren betrug die mittlere Veränderung des $ppFEV_1$-Werts 4,53 % (95 %-KI: 3,5; 5,56). Fast alle nach *CFTR*-Mutation festgelegten Subgruppen mit ≥ 5 Patienten zeigten eine Verbesserung des ppFEV1-Werts über diesen Zeitraum, mit Ausnahme der Subgruppe R74W.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren

Studie 445-106
In Studie 445-106 wurde der primäre Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren über 24 Wochen bewertet. Sekundäre Endpunkte waren die Bewertung der Pharmakokinetik und Wirksamkeit.

Tabelle 12 auf Seite 15 fasst die wichtigsten sekundären Ergebnisse zur Wirksamkeit zusammen.

Studie 445-107
Studie 445-107 ist eine 192-wöchige, zweiteilige (Teil A und Teil B), offene Verlängerungsstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit IVA/TEZ/ELX bei Patienten, welche die Studie 445-106 abgeschlossen hatten. Wirksamkeitsendpunkte wurden als sekundäre Endpunkte einbezogen. Die finale Auswertung dieser Studie wurde bei 64 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Jahren und älter durchgeführt. Über 192 zusätzliche Behandlungswochen zeigten sich anhaltende Verbesserungen bei ppFEV1, SwCl, CFQ-R-RD-Score und $LCI_{2,5}$, die mit den in Studie 445-106 beobachteten Ergebnissen übereinstimmen.

Studie 445-116
In Studie 445-116 führte die Behandlung von Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des primären Endpunkts ($LCI_{2,5}$) über 24 Wochen. Der mittlere Behandlungsunterschied (LS) zwischen der Gruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der Placebo-Gruppe in Bezug auf die absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 betrug -2,26 (95 %-KI: −2,71; −1,81; $p < 0,0001$).

Studie 445-111
In der Studie 445-111 wurde der primäre Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit über 24 Wochen bewertet. Sekundäre Endpunkte waren die Bewertung der Pharmakokinetik und Wirksamkeitsendpunkte wie die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration (siehe Pharmakodynamische Wirkungen) und $LCI_{2.5}$ vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24. ***Tabelle 13*** auf Seite 15 fasst die sekundären Wirksamkeitsergebnisse zusammen.

Studie 445-124
In Studie 445-124 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit CF ab 6 Jahren ohne *F508del*-Mutation untersucht. Es wurde eine Post-hoc-Wirksamkeitsanalyse mit 31 Patienten im Alter von 6 – 12 Jahren durchgeführt, von denen 23 mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden. Von diesen Patienten wurden 23 mit IVA/TEZ/ELX behandelt. Die mittlere (SD) Veränderung gegenüber Baseline betrug 10,2 % (16,2) für $ppFEV_1$ und −37,7 (18,8) mmol/l für die Schweißchloridkonzentration.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von ELX, TEZ und IVA ist bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Nach Beginn der einmal täglichen Anwendung von ELX und TEZ und der zweimal täglichen Anwendung von IVA erreichen die Plasmakonzentrationen von ELX, TEZ und IVA innerhalb von etwa 7 Tagen bei ELX, innerhalb von 8 Tagen bei TEZ und innerhalb von 3 – 5 Tagen bei IVA einen Steady-State. Nach der Anwendung von IVA/TEZ/ELX bis zum Errei-

Tabelle 11: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-124)

Analyse	Statistik	Placebo N = 102	IVA/TEZ/ELX N = 205
Primäre Wirksamkeitsanalyse			
Absolute Veränderung des $ppFEV_1$ von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA −0,4 (0,8)	9,2 (7,2; 11,3) $p < 0,0001$ 8,9 (0,6)
Sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,5 (1,6)	−28,3 (−32,1; −24,5) $p < 0,0001$ −27,8 (1,1)
Absolute Veränderung des CFQ-R –Scores für die respiratorische Domäne vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA −2,0 (1,6)	19,5 (15,5; 23,5) p < 0,0001 17,5 (1,2)
Absolute Veränderung des BMI vom Ausgangswert bis Woche 24 (kg/m^2)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,35 (0,09)	0,47 (0,24; 0,69) $p < 0,0001$ 0,81 (0,07)
Absolute Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 24 (kg)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) *p*-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 1,2 (0,3)	1,3 (0,6; 1,9) $p < 0,0001$ 2,4 (0,2)
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen bis einschließlich Woche 24	Rate Ratio (95 %-KI) *p*-Wert Anzahl der Ereignisse Geschätzte Ereignisrate pro Jahr	NA NA 40 0,63	0,28 (0,15; 0,51) $p < 0,0001$ 21 0,17

BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R RD: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose), respiratorische Domäne; i. v.: intravenös; IVA: Ivacaftor; KI = Konfidenzintervall; N: Größe der Gesamtstichprobe; *p*: Wahrscheinlichkeit; PEx: pulmonale Exazerbation; $ppFEV_1$: forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; SE: Standardfehler; SwCl: Schweißchloridkonzentration; TEZ: Tezacaftor

Tabelle 12: Sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (N = 66) (Studie 445-106)

Analyse	Ausgangs-Mittelwert (SD)	Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 12 Veränderung innerhalb der Gruppe (95 %-KI)	Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 24 Veränderung innerhalb der Gruppe (95 %-KI)
$ppFEV_1$ (Prozentpunkte)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Score der respiratorischen Domäne des CFQ-R (Punkte)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
Z-Score des BMI für das Alter	n = 66 –0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) †	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) ‡
Z-Score für das Gewicht nach Alter	n = 66 –0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) †	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) ‡
Z-Score für die Körpergröße nach Alter	n = 66 –0,11 (0,98)	n = 58 –0,03 (–0,06; 0,00) †	n = 33 –0,05 (–0,12; 0,01) ‡
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen‡	NA	NA	n = 66 4 (0,12) §
$LCI_{2,5}$	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 –1,83 (–2,18; –1,49)	n = 50 –1,71 (–2,11; –1,30)

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; $ppFEV_1$: forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised: überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose; BMI: Body-Mass-Index; NA: nicht zutreffend; LCI: Lung Clearance Index; n = Größe der Subgruppe

* Es standen nicht für alle in die Analysen einbezogenen Teilnehmer Daten von allen Nachbeobachtungsvisiten zur Verfügung; dies gilt insbesondere für den Zeitraum ab Woche 16. Die Möglichkeit zur Datenerfassung in Woche 24 wurde durch die COVID-19-Pandemie erschwert. Die Daten von Woche 12 sind von der Pandemie weniger betroffen.

† Beurteilung in Woche 12.

‡ Beurteilung in Woche 24.

†† Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Veränderung der antibiotischen Therapie (*i. v.*, inhalativ oder oral) aufgrund von mindestens 4 von 12 im Voraus festgelegten sinopulmonalen Zeichen/Symptomen.

§ Anzahl von Ereignissen und geschätzte Ereignisrate pro Jahr, berechnet anhand von 48 Wochen pro Jahr.

chen des Steady-State liegt der Kumulationsquotient von ELX bei etwa 3,6, der von TEZ bei 2,8 und der von IVA bei 4,7. Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter für ELX, TEZ und IVA im Steady-State bei CF-Patienten ab 12 Jahren sind in ***Tabelle 14*** gezeigt.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von ELX bei oraler Anwendung nach Nahrungsaufnahme liegt bei etwa 80 %. ELX wird mit einer medianen (Bereich) Zeitdauer bis zum Erreichen der Höchstkonzentration (t_{max}) von etwa 6 Stunden (4 bis 12 Stunden) resorbiert, während die mediane (Bereich) t_{max} von TEZ und IVA etwa 3 Stunden (2 bis 4 Stunden) bzw. 4 Stunden (3 bis 6 Stunden) beträgt. Die Bioverfügbarkeit von ELX (AUC) erhöht sich um etwa das 1,9- bis 2,5-Fache, wenn es mit einer mäßig fetthaltigen Mahlzeit im Vergleich zum Nüchternzustand angewendet wird. Die Bioverfügbarkeit von IVA erhöht sich um etwa das 2,5- bis 4,0-Fache, wenn es mit fetthaltigen Mahlzeiten im Vergleich zum Nüchternzustand angewendet wird, wobei Nahrung keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von TEZ hat (siehe Abschnitt 4.2).

Da die Exposition mit ELX nach Anwendung des IVA/TEZ/ELX-Granulats im Vergleich zur IVA/TEZ/ELX-Referenztablette um etwa 20 % niedriger war, werden die Formulierungen nicht als austauschbar angesehen.

Verteilung

ELX wird zu > 99 % an Plasmaproteine gebunden und TEZ zu etwa 99 % ebenfalls an Plasmaproteine, in beiden Fällen in erster Linie an Albumin. IVA wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an Albumin, aber auch an alpha 1-saures Glycoprotein und humanes Gamma-Globulin. Nach oraler Gabe von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA betrug der Mittelwert (± SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen von ELX 53,7 l (17,7), von TEZ 82,0 l (22,3) und von IVA 293 l (89,9). Weder ELX, TEZ noch IVA gehen bevorzugt in menschliche Erythrozyten über.

Tabelle 13: Sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-111)

Analyse	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 %-KI) für IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	N = 75 –57,9 (–61,3; –54,6)
Absolute Veränderung des $LCI_{2.5}$ vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24	N = 63* –0,83 (–1,01; –0,66)

KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index.

* Der LCI wurde nur bei Patienten bewertet, die beim Screening 3 Jahre oder älter waren.

Tabelle 14: Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von ELX, TEZ und IVA im Steady-State bei Patienten mit CF ab 12 Jahren

Dosis	Wirkstoff	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-24\,h,ss}$ oder $AUC_{0-12\,h,ss}$ (µg·h/ml)*
IVA 150 mg alle 12 Std./ TEZ 100 mg und ELX 200 mg einmal täglich	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

SD: Standardabweichung; C_{max}: gemessene Höchstkonzentration; AUC_{ss}: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State.

* $AUC_{0-24\,h}$ für ELX und TEZ und $AUC_{0-12\,h}$ für IVA

Biotransformation

ELX wird beim Menschen umfangreich metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4/5. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 200 mg ^{14}C-ELX an gesunde männliche Probanden trat M23-ELX als einziger im menschlichen Blut vorkommender Hauptmetabolit auf. M23-ELX hat eine ähnliche Wirkstärke wie ELX und gilt als pharmakologisch aktiv.

TEZ wird beim Menschen umfangreich metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4/5. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 100 mg ^{14}C-TEZ an gesunde männliche Probanden traten M1-TEZ, M2-TEZ und M5-TEZ als die drei im menschlichen Blut vorkommenden Hauptmetaboliten von TEZ auf. M1-TEZ hat eine ähnliche Wirkstärke wie TEZ und gilt als pharmakologisch aktiv. M2-TEZ ist wesentlich weniger pharmakologisch aktiv als TEZ oder M1-TEZ, und M5-TEZ gilt nicht als pharmakologisch aktiv. Ein weiterer im Blut auftretender Metabolit von untergeordneter Bedeutung, M3-TEZ, wird durch direkte Glucuronidation von TEZ gebildet.

IVA wird beim Menschen ebenfalls umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird IVA primär durch CYP3A4/5 metabolisiert. M1-IVA und M6-IVA sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von IVA. M1-IVA besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von IVA und gilt als pharmakologisch aktiv. M6-IVA gilt nicht als pharmakologisch aktiv.

Die Wirkung des heterozygoten CYP3A4*22-Genotyps auf die Bioverfügbarkeit von TEZ, IVA und ELX entspricht der Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines schwachen CYP3A4-Inhibitors, welche klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung von TEZ, IVA und ELX wird nicht für erforderlich gehalten. Es wird erwartet, dass die Wirkung bei Patienten mit dem homozygoten CYP3A4*22-Genotyp stärker ist. Es liegen jedoch keine Daten für solche Patienten vor.

Elimination

Nach Mehrfachgabe im Anschluss an Nahrungsaufnahme betrugen die mittleren (± SD) scheinbaren Clearance-Werte von ELX, TEZ und IVA im Steady-State 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h bzw. 10,2 (3,13) l/h. Die mittlere (SD) terminale Halbwertszeit von ELX, TEZ und IVA nach Anwendung der Fixdosis-Kombinationstabletten mit IVA/TEZ/ELX beträgt etwa 24,7 (4,87) Stunden, 60,3 (15,7) Stunden bzw. 13,1 (2,98) Stunden. Die mittlere (SD) effektive Halbwertszeit von TEZ nach Anwendung der Fixdosis-Kombinationstabletten mit IVA/TEZ/ELX beträgt 11,9 (3,79) Stunden.

Nach oraler Gabe von ^{14}C-ELX allein wurde der größte Teil von ELX (87,3 %) in den Fäzes überwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden.

Nach oraler Gabe von ^{14}C-TEZ allein wurde der größte Teil der Dosis (72 %) in den Fäzes (unverändert oder als M2-TEZ) ausgeschieden und etwa 14 % wurden im Urin wiedergefunden (überwiegend als M2-TEZ). Daraus ergab sich eine mittlere Gesamtwiederfindung von 86 % bis zu 26 Tage nach Gabe der Dosis.

Nach oraler Gabe von ^{14}C-IVA allein wurde der größte Teil von IVA (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert.

ELX, TEZ und IVA wurden in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanzen mit dem Urin ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

ELX allein oder in Kombination mit TEZ und IVA wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 – 15) untersucht. Nach mehrmaliger Anwendung von ELX, TEZ und IVA über einen Zeitraum von 10 Tagen zeigten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 – 9) eine um etwa 25 % höhere AUC sowie eine um 12 % höhere C_{max} für ELX, eine um 73 % höhere AUC und eine um 70 % höhere C_{max} für M23-ELX, eine um 20 % höhere AUC, aber eine ähnliche C_{max} für TEZ, eine um 22 % niedrigere AUC und eine um 20 % niedrigere C_{max} für M1-TEZ sowie eine um das 1,5-Fache höhere AUC und eine um 10 % höhere C_{max} für IVA im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten. Die Auswirkung einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion auf die Gesamtexposition (basierend auf den aufsummierten Werten von ELX und seinem M23-ELX-Metaboliten) bestand in einer um 36 % höheren AUC und einer um 24 % höheren C_{max} im Vergleich zu gesunden Probanden mit gematchten demographischen Daten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Tezacaftor und Ivacaftor

Nach wiederholter Gabe von TEZ und IVA über 10 Tage zeigten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine um etwa 36 % höhere AUC sowie eine um 10 % höhere C_{max} für TEZ und eine um das 1,5-Fache höhere AUC, aber eine ähnliche C_{max} für IVA im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten.

Ivacaftor

In einer Studie mit IVA allein hatten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine ähnliche C_{max} für IVA, aber eine um etwa das 2,0-Fache höhere $AUC_{0-\infty}$ für IVA im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

ELX allein oder in Kombination mit TEZ und IVA wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) weniger als 30 ml/min] oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht.

In humanpharmakokinetischen Studien mit ELX, TEZ und IVA wurde eine minimale Elimination von ELX, TEZ und IVA mit dem Urin festgestellt (lediglich 0,23 %; 13,7 % [0,79 % als unveränderte Muttersubstanz] bzw. 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden wiedergefunden).

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Bioverfügbarkeit von ELX bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (N = 75; eGFR 60 bis unter 90 ml/min) vergleichbar war mit der Bioverfügbarkeit bei Personen mit normaler Nierenfunktion (N = 341; eGFR 90 ml/min oder höher).

Eine populationspharmakokinetische Analyse an 817 Patienten, die in klinischen Studien der Phase 2/3 mit TEZ allein oder TEZ in Kombination mit IVA behandelt wurden, zeigte, dass eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion (N = 172; eGFR 60 bis unter 90 ml/min) und eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (N = 8; eGFR 30 bis unter 60 ml/min) keinen signifikanten Einfluss auf die Clearance von TEZ hatten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Parameter von ELX (244 Männer verglichen mit174 Frauen), TEZ und IVA sind bei männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar.

Ethnie

Die Ethnie hatte laut einer populationspharmakokinetischen Analyse keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von ELX bei weißhäutigen (N = 373) und nicht weißhäutigen Patienten (N = 45). Die nicht weißhäutigen Patienten setzen sich zusammen aus 30 Dunkelhäutigen oder Afroamerikanern, 1 Patient mit gemischtem ethnischem Hintergrund und 14 Patienten mit anderem ethnischen Hintergrund (keine Asiaten).

Die sehr begrenzten pharmakokinetischen Daten lassen auf eine vergleichbare Bioverfügbarkeit von TEZ bei weißhäutigen (N = 652) und nicht weißhäutigen (N = 8) Patienten schließen. Bei den nicht weißhäutigen Patienten handelte es sich um 5 Dunkelhäutige oder Afroamerikaner und 3 gebürtige Hawaiianer oder andere Bewohner pazifischer Inseln.

Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte die ethnische Abstammung keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von IVA bei weißhäutigen (N = 379) und nicht weißhäutigen (N = 29) Patienten. Bei den nicht weißhäutigen Patienten handelte es sich um 27 Afroamerikaner und 2 Asiaten.

Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die in Phase-3-Studien beobachtete Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA, die mit Hilfe der populationspharmakokinetischen Analyse ermittelt wurde, ist in ***Tabelle 15*** auf Seite 17 nach Altersgruppen zusammengestellt. Die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA bei Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren liegt in dem bei Patienten ab 18 Jahren beobachteten Bereich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Elexacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilität und Trächtigkeit

Der NOAEL-Wert (*No Observed Adverse Effect Level*) für Fertilitätsbefunde betrug bei männlichen Ratten 55 mg/kg/Tag (das Zweifache der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis (MRHD) basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinem Metaboliten) und bei weiblichen Ratten 25 mg/kg/Tag (das Vierfache der MRHD

Tabelle 15. Mittlere (SD) im Steady State beobachtete Bioverfügbarkeit von ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ und IVA nach Altersgruppe und angewendeter Dosis

Alters-/Gewichtsgruppe	Dosis	ELX $AUC_{0-24\ h,ss}$ (µg·h/ml)	M23-ELX $AUC_{0-24\ h,ss}$ (µg·h/ml)	TEZ $AUC_{0-24\ h,ss}$ (µg·h/ml)	M1-TEZ $AUC_{0-24\ h,\ ss}$ (µg·h/ml)	IVA $AUC_{0-12\ h,ss}$ (µg·h/ml)
Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, 10 kg bis < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg qAM/ TEZ 40 mg 1 × tgl./ ELX 80 mg 1 × tgl. und IVA 59,5 mg qPM	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg alle 12 Std./ TEZ 50 mg 1 × tgl./ ELX 100 mg 1 × tgl.	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg alle 12 Std./ TEZ 50 mg 1 × tgl./ ELX 100 mg 1 × tgl.	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg alle 12 Std / TEZ 100 mg 1 × tgl./ ELX 200 mg 1 × tgl.	195 (59,4)	104 (52,0)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) (N = 72)	IVA 150 mg alle 12 Std./ TEZ 100 mg 1 × tgl./ ELX 200 mg 1 × tgl.	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) (N = 179)	IVA 150 mg alle 12 Std./ TEZ 100 mg 1 × tgl./ ELX 200 mg 1 × tgl.	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: Standardabweichung; AUC_{ss}: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State; qAM: einmal jeden Morgen; qPM: einmal jeden Abend

basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinem Metaboliten). Bei Ratten korrelieren bei Dosen, die die maximal verträgliche Dosis (MTD) überschreiten, Degeneration und Atrophie der Samenkanälchen mit Oligo-/Aspermie und Zelltrümmern in den Nebenhoden. In den Hoden von Hunden lag bei Rüden, denen ELX in einer Dosis von 14 mg/kg/Tag (das 15-Fache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinem Metaboliten) verabreicht wurde, eine minimale oder leichte, bilaterale Degeneration/Atrophie der Samenkanälchen vor, die sich während der Erholungsphase nicht zurückbildete, jedoch ohne weitere Folgeerscheinungen blieb. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

ELX war in Dosen von 40 mg/kg/Tag bei Ratten und in Dosen von 125 mg/kg/Tag bei Kaninchen nicht teratogen (etwa das 9- bzw. 4-Fache der MRHD, basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinen Metaboliten [bei Ratten] und der AUC von ELX [bei Kaninchen]), wobei sich die Entwicklungsbefunde bei einer Dosis von ≥ 25 mg/kg/Tag auf ein niedrigeres durchschnittliches Körpergewicht bei Feten beschränkten.

Bei trächtigen Ratten wurde eine Plazentagängigkeit von ELX beobachtet.

Tezacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei trächtigen Ratten wurde eine Plazentagängigkeit von TEZ beobachtet.

Studien zur Toxizität bei juvenilen Ratten, die vom 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt (postnatal day, PND 7-35) exponiert wurden, zeigten auch bei niedrigen Dosen Mortalität bzw. moribunde Zustände. Die Befunde waren dosisabhängig und im Allgemeinen schwerwiegender, wenn die Gabe von Tezacaftor zu einem früheren Zeitpunkt nach der Geburt begonnen wurde. Bei der Exposition bei Ratten ab PND 21-49 zeigte sich auch nach der höchsten Dosis, die etwa dem Zweifachen der für den Menschen vorgesehenen Dosis entsprach, keine Toxizität. Tezacaftor und sein Metabolit M1-TEZ sind Substrate für P-Glykoprotein. Eine geringere P-Glykoprotein-Aktivität im Gehirn bei jüngeren Ratten führte zu höheren Spiegeln von Tezacaftor und M1-TEZ im Gehirn. Diese Ergebnisse sind für die Anwendung in der pädiatrischen Population im Alter ab 2 Jahren vermutlich nicht relevant, weil ihre Expressionslevel von P-Glykoprotein denen in Erwachsenen beobachteten entspricht.

Ivacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilität und Trächtigkeit
Der NOAEL-Wert für Fertilitätsbefunde betrug bei männlichen Ratten 100 mg/kg/Tag (das 5-Fache der MRHD auf der Basis der aufsummierten AUCs von IVA und seinen Metaboliten) und bei weiblichen Ratten 100 mg/kg/Tag (das 3-Fache der MRHD auf der Basis der aufsummierten AUCs von IVA und seinen Metaboliten).

In der prä- und postnatalen Studie reduzierte IVA die Überlebens- und Laktationsindizes und führte zu einer Abnahme der Körpergewichte der Nachkommen. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungtiere liegt bei einer Expositionshöhe von etwa dem 3-Fachen der systemischen Exposition von IVA und seinen Metaboliten bei Erwachsenen in der MRHD. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde eine Plazentagängigkeit von IVA beobachtet.

Studien an juvenilen Tieren
Bei juvenilen Ratten, die vom 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit IVA-Expositionen entsprechend dem 0,21-Fachen der MRHD, basierend auf der systemischen Exposition von IVA und seinen Metaboliten, dosiert wurden, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit mit IVA behandelt wurden, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer IVA Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten und auch bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit IVA behandelt wurden, nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Kombinationsstudien zur Toxizität nach wiederholter Gabe an Ratten und Hunden, die eine gleichzeitige Anwendung von ELX, TEZ und IVA beinhalteten, um das Potenzial für eine additive und/oder synergistische Toxizität zu untersuchen, ergaben keine unerwarteten Toxizitäten oder Interaktionen. Das Potenzial für eine synergistische Toxizität auf die männliche Fortpflanzung ist nicht untersucht worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Hypromellose (E 464)
Hypromelloseacetatsuccinat
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Sucralose (E 955)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem Mischen ist die Mischung nachweislich eine Stunde lang stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus bedrucktem Folienlaminat, bestehend aus biaxial orientiertem Polyethylenterephthalat/Polyethylen/Folie/Polyethylen (BOPET/PE/Folie/PE).

Packung mit 28 Beuteln (4 Walletpackungen mit je 7 Beuteln).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court,
Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/003
EU/1/20/1468/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. August 2020.
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Mai 2025

10. STAND DER INFORMATION

07.2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Sonnenstr. 19
80331 München
Tel.: +49 89 20 602 9900

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt