

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco™)

Vertex Pharmaceuticals

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.08.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	13
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)	9
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	16
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	16
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	17
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body-Mass-Index
CF	Zystische Fibrose (engl. <i>cystic fibrosis</i>)
CFQ-R	<i>Cystic fibrosis questionnaire – revised</i>
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
EU	Europäische Union
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (engl. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am altersabhängigen Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
MCID	<i>Minimal clinically important difference</i>
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Anschrift:	Josephspitalstr. 15 80331 München Germany

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Raymond Francot
Position:	Country Manager Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Adresse:	Josephspitalstr. 15 80331 München Germany
Telefon:	+49 89 20 70 40-160
Fax:	+49 89 20 70 40-162
E-Mail:	raymond_francot@vrtx.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited
Anschrift:	Cardinal Point Park Road Rickmansworth Herts WD3 1RE Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor
Markenname:	Kalydeco™
ATC-Code:	R07AX02

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die zystische Fibrose (CF) entsteht durch Mutationen im *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-Gen, die einen Funktionsdefekt im CFTR-Protein an der Zelloberfläche zur Folge haben können. Unter diesen Mutationen wurde die Gatingmutation G551D als ein Auslöser der CF mit schwerer Verlaufsform identifiziert. Die Dauer, während derer betroffene CFTR-Proteinkanäle im geöffneten Zustand vorliegen, ist bei CFTR-Proteinen mit dieser Mutation stark verkürzt.

Ivacaftor erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die CFTR-Kanäle im geöffneten Zustand vorliegen und verbessert dadurch den Transport von Chloridionen. Die klinische Wirksamkeit von Ivacaftor auf das CFTR-Protein wurde in diesem Zusammenhang speziell für die Gatingmutation G551D genauer untersucht. Sie zeigte sich anhand einer signifikanten Verringerung des Chloridgehalts im Schweiß. Dieser Parameter wird standardmäßig zur Diagnose der CF eingesetzt und bildet die Funktionsfähigkeit von CFTR-Proteinen ab. Der Effekt von Ivacaftor zeigt sich in an einer Verbesserung pulmonaler und extrapulmonaler Parameter, als patientenrelevant ist darunter die Reduktion pulmonaler Exacerbationen anzusehen.

Damit verkörpert Ivacaftor eine neuartige Medikamentenklasse bei der Behandlung der zystischen Fibrose, die sogenannten CFTR-Modulatoren. Zurzeit existieren keine anderen auf dem Markt verfügbaren Medikamente, welche dieser pharmakologischen Klasse angehören und mit dem funktionsgestörten CFTR-Kanal interagieren.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen(11).	23.07.2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Zulassungen	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der zystischen Fibrose	<i>Best Supportive Care</i>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Es handelt sich bei Ivacaftor (Kalydeco™) um das erste und einzige zur ursächlichen Behandlung der zystischen Fibrose und der zugrunde liegenden Fehlfunktion des CFTR-Kanals aufgrund der G551D-Mutation im CFTR-Gen zugelassene Präparat. Sämtliche derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind lediglich symptomatische Therapien bzw. Versuche der Kontrolle der mit CF einhergehenden Komplikationen. Daher ist es nicht möglich, eine einzelne, spezifische pharmakologische Therapieoption als zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Die einzige nichtmedikamentöse Therapie besteht in einer Lungentransplantation, die sich jedoch nur für limitierte Patientenpopulationen eignet und ihre eigenen Risiken vor und nach der Transplantation mit sich bringt.

Anstatt einer spezifischen, einzelnen Therapieoption wurde im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers die *Best Supportive Care* (beste unterstützende Behandlung) als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt. Dabei handelt es sich um die individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmte Kombination von (nur zum Teil für CF zugelassenen) Medikamenten sowie Heil- und Hilfsmitteln zur Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome, wie Infektionen, Inflammationen, Obstruktionen der Atemwege durch viskosen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um ein seltenes Leiden. Nach EU *Orphan-Drug*-Benennung EU/3/08/556 wurde Ivacaftor als Medikation gegen diese Erkrankung der Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens zugesprochen. Daher gilt der Zusatznutzen von Ivacaftor nach Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach §35a SGB V, geregelt in §12, Absatz 1, Satz 1, durch die Zulassung als belegt. Die Einführung von Kalydeco™ auf dem deutschen Markt steht noch aus, daher kann der Gesamtumsatz in den letzten 12 Monaten den Betrag von €50 Millionen nicht übersteigen. Gleichwohl werden in diesem Abschnitt Angaben zum medizinischen Nutzen oder Zusatznutzen getroffen.

Die Ergebnisse der Studien VX08-770-102, -103 und -105 zeigten Folgendes:

- Bei Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren kam es bis Woche 48 im Vergleich zur alleinigen *Best Supportive Care* zu statistisch signifikanten Reduktionen der Rate und Anzahl von:
 - pulmonalen Exazerbationen (Hazard Ratio 0,46 [0,28; 0,873], $P < 0,01$),
 - pulmonaler Exazerbationen, die zur Einweisung ins Krankenhaus führen (Hazard Ratio 0,34 [0,16; 0,70], $P < 0,01$) und
 - pulmonaler Exazerbationen, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden mussten (Hazard Ratio 0,41 [0,22; 0,78], $P < 0,01$).
- Bei Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren kam es bis Woche 48 zu signifikanten Verbesserungen des altersentsprechenden Gewichts, BMI und z-Wert und damit der CF-assoziierten Entwicklungsstörungen (Behandlungseffekt z-Wert des BMI, Studie 102: 0,33 [0,00; 0,65], $P < 0,05$; Studie 103: 0,45 [0,26; 0,65], $P < 0,0001$).
- Bei Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren kam es zu signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität (Werte siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.8 und 9).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren kam es bis Woche 24 zu signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (Behandlungseffekt bzgl. FEV₁%, Studie 102: 10,6 [8,6; 12,6], P<0,0001; Studie 103: 12,5 [6,6; 18,3], P<0,0001).
- Die in der 24. Behandlungswoche ermittelten Verbesserungen patientenrelevanter Parameter wurden bis Woche 48 aufrecht erhalten, welches einen dauerhaften und nachhaltigen Effekt der Behandlung mit Ivacaftor belegt.
- Die Ergebnisse aus Studie 105 zeigen, dass die erheblichen Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte mindestens bis zur Woche 96 (Studie 102) bzw. Woche 72 (Studie 103) anhalten.
- Die Therapie mit Ivacaftor bewirkte eine deutlich geringere Inzidenz (17,6% vs. 34,8%) schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die mit der Erkrankung assoziiert sind (z. B. CF-assoziierte Lungenerkrankungen und Hämoptysen).
- Die Behandlungseffekte wurden in Subgruppenanalysen für alle Strata bestätigt. Es besteht kein Hinweis darauf, dass Ivacaftor bei bestimmten Patientengruppen nicht wirksam sein könnte.
- Das statistische Überlebensmodell bei CF stützt die Erwartung auf eine Verbesserung der Mortalität und postuliert eine erhebliche Verlängerung der erwarteten Lebenszeit unter Therapie mit Ivacaftor.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der zystischen Fibrose	Ja

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

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Zusatznutzen von Ivacaftor gilt gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach §35a SGB V, geregelt in §12, Absatz 1, Satz 1, durch die Zulassung als belegt.

Aufgrund der in diesem Abschnitt zuvor beschriebenen Ergebnisse der Studien VX08-770-102, -103 und -105 sowie der Darlegungen aus Abschnitt 4.4.4 in Modul 4 des vorliegenden Studiendossiers wird der Zusatznutzen für folgende Patientenpopulationen als **erheblich** kategorisiert:

- Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im GFTR-Gen.
- Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im GFTR-Gen.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Die zystische Fibrose stellt die häufigste lebensverkürzende Erkrankung mit autosomal-rezessivem Vererbungsmuster bei Menschen europäischer Herkunft dar. Die Ursache besteht in einer Mutation des CFTR-Gens, welche entweder die Zahl oder die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine verringert. Etwa 4% der Europäer bzw. gut 3% der Amerikaner europäischer Herkunft tragen eine Mutation im CFTR-Gen. Bei anderen ethnischen Gruppen treten solche Mutationen weniger häufig auf (etwa lediglich im Verhältnis 1:65 bei Menschen afrikanischer Herkunft).

Ivacaftor ist der erste CFTR-Modulator, der eine gezielte Verbesserung der CFTR-Funktion mit einem klinischen Nutzen bei an CF leidenden Patienten mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen erreicht. Eine konsistente, klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der CF-Symptomatik wurde in Phase-III-Studien spezifisch bei folgenden Patientenpopulationen nachgewiesen:

- Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen sowie
- Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 12 Jahren und älter mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen

In der ersten Patientenpopulation im Alter zwischen 6 und 11 Jahren befinden sich ca. 25 Patienten in der Zielpopulation, in der zweiten im Alter von 12 Jahren und älter ca. 129 Patienten.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit CF leiden an einer schweren, progressiven Organdysfunktion, die sich hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert, lebensbedrohliche Manifestationen zur Folge hat, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark einschränkt. Aufgrund der unbefriedigenden zur Verfügung stehenden Therapieansätze beträgt das derzeitige tatsächliche Sterbealter von mit CF geborenen Individuen im Median 34,4 bis 46,7 Jahre.

Die Erkrankung und deren Behandlung gehen sowohl für die Patienten als auch für die mit der Pflege betrauten Familienangehörigen mit einer hohen körperlichen und psychischen Belastung einher. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für wirksamere Therapieoptionen gegen die zystische Fibrose. Bisherige Versuche, den zugrunde liegenden Defekt mittels Gentherapie zu korrigieren, sind fehlgeschlagen. Neuartige Therapieansätze, die gegen den ursächlichen Defekt beim Ionentransport gerichtet sind und die Funktion des CFTR-Proteins korrigieren, stellen eine Möglichkeit dar, die mit der Krankheit einhergehende Morbidität zu verringern und wohl auch die Lebensspanne der an CF leidenden Individuen zu verlängern. Zudem besteht die Möglichkeit, in einem frühen Stadium der Krankheitsprogression einzugreifen und dabei die Entstehung von Endorganschäden zu limitieren, welches wiederum die Morbidität verringern und das Leben verlängern kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der zystischen Fibrose	154

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der zystischen Fibrose	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im GFTR-Gen.	Erheblich	25
A	Behandlung der zystischen Fibrose	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im GFTR-Gen.	Erheblich	129

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung der zystischen Fibrose	€289.056,38 bis €289.635,47	€44.514.676,90 bis €44.528.256,50

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
€44.514.676,90 bis €44.528.256,50

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der zystischen Fibrose	Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im GFTR-Gen.	€289.056,38 bis €289.635,47	€7.226.403,35 bis €7.228.613,06
A	Behandlung der zystischen Fibrose	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im GFTR-Gen.	€289.056,38 bis €289.635,47	€37.288.273,53 bis €37.299.643,40

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
€44.514.676,90 bis €44.528.256,50

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung der zystischen Fibrose	<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	ca. €12.671,67	ca. €1.951.437,18

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Ältere Patienten, Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kalydeco bei Patienten ab 65 bzw. bei Kindern unter 6 Jahren wurden nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zur Vorsicht wird geraten bei der Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine reduzierte Dosis von 150 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten wird daher nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In diesem Fall sollte mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag begonnen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte Kalydeco in einer Dosis von 150 mg zweimal wöchentlich eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit

mittelstarken CYP3A-Inhibitoren sollte Kalydeco einmal täglich als Tagesdosis von 150 mg eingenommen werden.

CF-Patienten ohne G551D-Mutation im CFTR-Gen

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV₁. An anderen Populationen von CF-Patienten wurde Ivacaftor nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Es werden Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Patienten, bei denen es während der Behandlung zu einem unerklärlichen Anstieg der Transaminasenspiegel kommt, sollten bis zur Rückbildung der pathologischen Werte engmaschig kontrolliert werden, und nach einer Beurteilung des Nutzens und der Risiken der Behandlung für den einzelnen Patienten ist eine Fortsetzung der Behandlung abzuwägen.

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten im Zustand nach Organtransplantation wurde Kalydeco nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Ivacaftor ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor und kann die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über das CYP3A-System metabolisiert werden, modifizieren. In-vitro-Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Ivacaftor das Potential zur Hemmung von P-Glycoprotein (P-gp) und CYP2C9 besitzt. Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit potenten und mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. Die Ivacaftor-Exposition wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Kalydeco führen kann.