

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ivacaftor* (*Kalydeco*<sup>TM</sup>)

Vertex Pharmaceuticals

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.08.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
2.2.3 Zulassungsstatus international .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-3: Auswirkung von Ivacaftor auf CFTR-Gatingmutationen <i>in vitro</i> .....	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international.....	11

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 2-1: Strukturformel von Ivacaftor.....6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	<i>Area under the concentration versus time curve</i>
AUC <sub>0-12</sub>	<i>Area under the concentration versus time curve</i> , vom Zeitpunkt der Doseinnahme bis 12 Stunden nach der Einnahme
AUC <sub>0-∞</sub>	<i>Area under the concentration versus time curve</i> , vom Zeitpunkt der Doseinnahme, extrapoliert bis zur Unendlichkeit
C <sub>max</sub>	Maximale gemessene Konzentration
CL/F	Scheinbare Clearance
CF	Zystische Fibrose (engl. <i>cystic fibrosis</i> )
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CYP	Zytochrom P450
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
M1	Hydroxymethyl-Ivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftor-Carboxylat (Metabolit 6)
MDR1	Multidrug-Resistance-Protein 1
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
t <sub>max</sub>	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration
WHO	<i>World Health Organization</i>
URL	<i>Uniform Ressource Locator</i> (dt. einheitlicher Quellenanzeiger)
V <sub>c</sub> /F	Scheinbares zentrales Verteilungsvolumen
V <sub>p</sub> /F	Scheinbares peripheres Verteilungsvolumen
V <sub>z</sub> /F	Scheinbares Verteilungsvolumen

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Ivacaftor
<b>Markenname:</b>	Kalydeco™
<b>ATC-Code:</b>	R07AX02

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9921463	EU/1/12/782/001-002	150mg	56 Tabletten (1)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ivacaftor stellt eine neuartige Therapie bei der Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) dar. Sie erhöht die Funktionsfähigkeit defekter *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-Proteinkanäle (2). Das CFTR-Protein ist ein Chloridkanal, der an der Oberfläche von Epithelzellen in mannigfachen Organen vorkommt und eine wichtige Rolle bei der Regulation der Resorption und Sekretion von Wasser und Salz einnimmt (3). Die Dauer, während derer CFTR-Proteinkanäle im geöffneten Zustand vorliegen, ist bei CFTR-Proteinen mit sogenannten Gatingmutationen stark verkürzt. Diese verfügen über eine eingeschränkte Fähigkeit zum Transport von Chloridionen (Gating-Defekt), wie beispielsweise bei der häufigsten Gatingmutation G551D. Diesem Defekt liegt die Symptomatik der zystischen Fibrose zugrunde (4).

Bei Ivacaftor, auch als VX-770 oder Kalydeco™ bezeichnet, handelt es sich um ein kleines Molekül mit hoher Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme (Strukturformel siehe Abbildung 2-1). Es verbessert die Funktion des CFTR-Proteins signifikant (2). 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.

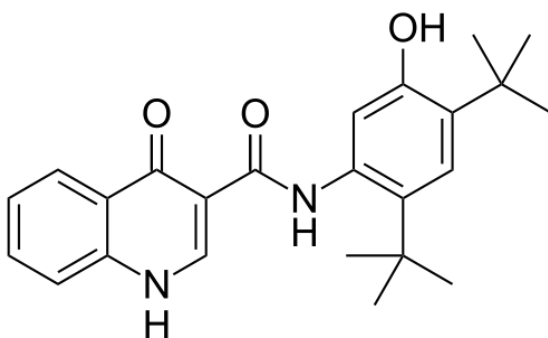


Abbildung 2-1: Strukturformel von Ivacaftor

Der Wirkmechanismus von Ivacaftor setzt beim CFTR-Protein an und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal im geöffneten Zustand vorliegt und dadurch der Transport von Chloridionen verbessert wird (Potentiator-Effekt). *In vitro* zeigt Ivacaftor eine hohe Selektivität für CFTR, während es nicht in der Lage ist, mit zahlreichen anderen Rezeptoren und Enzymen zu interagieren oder deren Aktivität zu modulieren. *In vitro* erhöht

Ivacaftor die Aktivität des in rekombinanten und primären humanen Bronchialepithelzellkulturen exprimierten Kanalproteins G551D-CFTR. Die Ergebnisse von *in vitro*-Studien zeigten, dass Ivacaftor den Transport von Chloridionen bei allen CFTR-

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

assoziierten Gating-Mutationen um mehr als das 6- bis 10-Fache gegenüber dem Ausgangswert erhöhte (4).

Tabelle 2-3 zeigt den Effekt von Ivacaftor auf den Chloridtransport bei verschiedenen Mutationen im CFTR-Gen (5).

Tabelle 2-3: Auswirkung von Ivacaftor auf CFTR-Gatingmutationen *in vitro*

Mutation	CFTR-vermittelter Chloridtransport				
	Ausgangswert (% des Normwertes)		Mit Ivacaftor (% des Normwertes)		Vielfaches über dem Ausgangswert
	MW	SF	MW	SF	
G551D	1,0	0,5	55,3	6,3	55,3
G178R	2,9	0,5	87,2	8,2	30,1
S549N	1,6	0,4	95,7	6,5	59,8
S549R	0,02	0,0	21,0	6,1	1050,0
G551S	9,7	0,7	157,6	8,2	16,2
G970R	1,6	0,6	48,8	9,8	30,5
G1244E	0,3	0,1	38,9	2,2	129,7
S1251N	3,9	0,7	98,2	8,6	25,2
S1255P	0,8	0,3	58,5	12,9	73,1
G1349D	1,7	0,5	79,3	4,1	46,7

CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, MW: Mittelwert, SF: Standardfehler des Mittelwertes

Resorption:

Ivacaftor wird oral resorbiert und erreicht die maximale Konzentration nach etwa 4,0 Stunden (Median  $t_{max}$ ) nach dem Essen. Gemäß *In vitro*-Studien zu Ivacaftor ist die Substanz kein Substrat des Multidrug-Resistance-Proteins 1 (MDR1). Dieses scheint stattdessen von Ivacaftor und dessen Metabolit, M1 (Hydroxymethyl-Ivacaftor) inhibiert zu werden (6).

Nach Einnahme von Ivacaftor als Rezeptur in Form einer Polyethylenglykol-Lösung nach dem Essen in einer Einzeldosis zwischen 25 und 800mg bei gesunden männlichen Probanden, zeigte sich eine *area under the concentration versus time curve* (AUC) von Ivacaftor vom Zeitpunkt der Dosiseinnahme und bis zur Unendlichkeit extrapoliert ( $AUC_{0-\infty}$ ), die proportional mit der Dosis zunahm (7). Die maximale gemessene Konzentration ( $C_{max}$ ) nahm innerhalb der Dosisspanne von 25 und 375mg proportional zu, bei Dosen über 375mg jedoch nahm  $C_{max}$  unterproportional zu (7).

Bei der Gabe von Mehrfachdosen an Ivacaftor (2x täglich 150mg) bei gesunden Probanden wurde der Gleichgewichtszustand der Ivacaftorexposition an Tag 5 erreicht; dabei betrug die Akkumulationsrate zwischen 2,2 und 2,9 in verschiedenen Studien (8, 9). Im Rahmen pharmakokinetischer Studien wurden folgende Gleichgewichtsparameter der Pharmakokinetik anhand der Rezeptur von Ivacaftor in Tablettenform bei gesunden Frauen und Männern ermittelt (5):



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

$C_{\max} = 1.390$  (SD: 522) ng/ml,  $AUC_{0-12} = 11.600$  (4.700) ng h/ml und  $C_{\min} = 636$  (293) ng/ml

Ein Vergleich der Exposition gegenüber Ivacaftor und der Eliminationshalbwertszeit zwischen gesunden Probanden und Probanden mit CF zeigte vergleichbare Ergebnisse nach Einnahme einer Einzeldosis. Populationspharmakokinetische Analysen sagen bei erwachsenen Patienten mit CF zudem eine Gleichgewichtsexposition ( $AUC$  und  $C_{\min}$ ) gegenüber Ivacaftor voraus, die derjenigen von gesunden erwachsenen Probanden entspricht (5).

Populationspharmakokinetische Analysen der Daten aus den Studien 102, 103 und 104 zeigen, dass die Gabe einer Ivacaftordosis von 150mg zweimal täglich bei Erwachsenen und Heranwachsenden (zwischen 12 und 17 Jahren) mit CF eine vergleichbare Exposition zur Folge hat. Diese Dosis führte zu einem vergleichbaren Expositionsprofil sowohl bei Teilnehmern mit der G551D-CFTR-Mutation als auch bei Teilnehmern mit einer homozygoten F508del-CFTR-Mutation mit einem Mindestalter von 12 Jahren (6, 8, 9).

Der Parameter  $C_{\min}$  wurde als Zielexpositionsgröße für die Dosierung herangezogen. Im Vergleich zu erwachsenen Probanden wiesen an CF leidende Kinder zwischen 6 und 11 Jahren jeweils einen etwa 52% und 8% höheren Mittelwert und Median der  $C_{\min}$  auf sowie einen etwa doppelt so hohen Mittelwert und Median der  $AUC$  für Ivacaftor (5). Die Variabilität der PK stellte sich bei Teilnehmern zwischen 6 und 11 Jahren als höher heraus als bei älteren Probanden, besonders bezüglich der  $C_{\min}$ . Da die Teilnehmer zwischen 6 und 11 Jahren eine geringere absolute Clearance aufwiesen als erwachsene Teilnehmer, kann bei gleicher Dosierung und gleichem Dosierungsintervall von einer höheren  $AUC$  als bei Erwachsenen ausgegangen werden. Gleichzeitig besteht bei Teilnehmern zwischen 6 und 11 Jahren jedoch eine beschleunigte Elimination gegenüber Erwachsenen, sodass die gleiche Dosis mit gleichem Dosierungsintervall notwendig ist, um bei 6- bis 11-jährigen Teilnehmern dieselbe  $C_{\min}$  zu erzielen wie bei Erwachsenen (6).

Distribution:

Die Bindung von Ivacaftor an menschliche Blutplasmaproteine betrug mehr als 99%, und die Bindung der Metabolite M1 und M6 (Ivacaftor-Carboxylat) betrug mehr als 98%. Dabei bindet Ivacaftor primär an saures Alpha-1-Glykoprotein und Albumin, während es keine Bindungsaffinität zu menschlichen Erythrozyten aufweist. Ivacaftor verfügt über ein hohes scheinbares Verteilungsvolumen ( $V_z/F$ ). In einem Populationsmodell mit 2 Kompartimenten betrug der Schätzer des Populationsmittelwertes für  $V_z/F$  von Ivacaftor als Rezeptur in Tablettenform bei einem typischen 18-jährigen Mann mit einem Körpergewicht von 70kg mit zystischer Fibrose 186l (95%-iges Konfidenzintervall [KI]: 170;200) bezüglich  $V_z/F$  ( $V_z/F$  des zentralen Kompartiments) und 1.18l (77,2;187) bezüglich  $V_p/F$  ( $V_z/F$  des peripheren Kompartiments) (10).

Biotransformation:

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor wird im Menschen extensiv metabolisiert: *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Ivacaftor hauptsächlich über die 3A-Isozyme des Zytochrom P450 (CYP) metabolisiert wird (7). Bei M1 und M6 handelt es sich um die beiden primären Metaboliten von Ivacaftor im menschlichen Organismus. M1 verfügt über etwa 1/6 der Aktivität von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv betrachtet, während M6 weniger als 1/50 der Aktivität von Ivacaftor aufzeigt und entsprechend nicht als pharmakologisch aktiv bezeichnet wird (10).

Ausscheidung:

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 133mg an <sup>14</sup>C-Ivacaftor bei gesunden Probanden wurden 95% der Gesamtradioaktivität ausgeschieden (88% davon im Stuhl und 7% im Urin). Insgesamt wurden 2,5% des Ivacaftors unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden, während die Menge an unverändertem Ivacaftor im Urin vernachlässigbar war (<0,01% nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 500mg) (5).

Nach Einnahme einer oralen Einzeldosis nach dem Essen wurde eine scheinbare terminale Halbwertszeit von 12 Stunden ermittelt. Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) von Ivacaftor nach Einnahme einer oralen Einzeldosis vom 275mg Ivacaftor nach dem Essen war bei gesunden Erwachsenen und bei Probanden mit CF ähnlich: sie betrug 12,1 (Standardabweichung [SD]: 5,0) l/h bei gesunden Probanden und 12,4 (5,9) l/h bei Probanden mit CF. In einem Populationsmodell für 18-jährige Männer mit einem Körpergewicht von 70kg betrug der Schätzer für CL/F im Mittel 19,0 (95%-iges KI: 17,5;20,5) l/h (5).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Ivacaftor verkörpert 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 (2).

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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 (12)	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

- Fach- und Gebrauchsinformation zu Kalydeco™ (11)
- European Medicines Agency, EPAR summary for the public (12)

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
USA	Kalydeco™ ist für die Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter, die eine G551D-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, indiziert.	31.01.2012	A

a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Unterlagen der US Food and Drug Administration (FDA):

- Zulassungsschreiben (engl. *letter of approval*) der FDA vom 31.01.2012 (13)

## 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

### für 2.1.1

Bei dem dargestellten ATC-Code handelt es sich um den im Rahmen des zum Zeitpunkt der Dossiererstellung von der internationalen Arbeitsgruppe für Methoden in der Arzneimittelstatistik (engl. WHO *International Working Group for Drug Statistics*

*Methodology*) festgelegten, vorläufigen ATC-Code, der im Jahr 2013 in den ATC-Index aufgenommen werden wird.

Der ATC-Code wurde auf den Seiten des WHO *Collaborating Centre (WHOCC) for Drug Statistic Methodology* vom norwegischen Gesundheitsinstitut nach gezielter Handrecherche am 05.03.2012 identifiziert. Dieser ist einsehbar unter der folgenden URL:

[http://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_atc/](http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/)

#### für 2.1.2

Sämtliche Informationen zum Wirkmechanismus von Ivacaftor entstammen Abschnitt 2.5 der Zulassungsunterlagen an die EMA (clinical overview) (5).

#### für 2.2.1

Die Angaben entstammen der Fach- und Gebrauchsinfo zu Kalydeco™ sowie dem Zulassungsschreiben der EMA (11, 12)

#### für 2.2.2

Keine Erläuterungen oder Kommentare

#### für 2.2.3

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügte Kalydeco™ über die Zulassung in den USA. Das zugelassene Anwendungsgebiet wurde den Zulassungsunterlagen der FDA entnommen, welche dem Antragsteller am 31.12.2011 zugestellt und der Allgemeinheit veröffentlicht wurden, einsehbar online unter

An der genannten Stelle lassen sich sowohl das Zulassungsschreiben der FDA einsehen:

([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2012/203188s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/203188s000ltr.pdf)),

## **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. European Medicines Agency G. Kalydeco: EPAR - All Authorised presentations. 2012.
2. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys P. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2008(3):91-120.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annual review of medicine. 2007;58:157-70. Epub 2007/01/16.
4. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009;106(44):18825-30. Epub 2009/10/23.
5. Vertex Pharmaceuticals I. Clinical Overview for Ivacaftor. 2011.
6. Vertex Pharmaceuticals I. A Phase 3, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of VX-770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. VX08-770-103 Clinical Study Report. Data on file. 2011 August 2011. Report No.
7. Vertex Pharmaceuticals I. A Phase I Randomized, Double-Blinded, Single-Dose Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers and in Subjects with Cystic Fibrosis (Pancreatic Insufficient), Followed by a Multiple-Dose Escalation Study of VX-770 in Healthy Volunteers. Protocol VX05-770-001. Data on file. 2008.
8. Vertex Pharmaceuticals I. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. 2011.
9. Vertex Pharmaceuticals I. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older with Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2010.
10. Vertex Pharmaceuticals I. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D. VX08-770-101 Clinical Study Report. Data on file. 2010.
11. Vertex Pharmaceuticals I. Fach- und Gebrauchsinformation Kalydeco. 2012.
12. European Medicines Agency G. EPAR summary for the public to Kalydeco. 2012.
13. US Food and Drug Administration G. New Drug Application Approval for Kalydeco. 2012.