

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ivacaftor (Kalydeco®)*

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 08.12.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
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 .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	Zystische Fibrose ( <i>Cystic Fibrosis</i> )
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CYP3A	Cytochrom P450 3A
FEV <sub>1</sub> %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	intravenös
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) 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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
<b>Anschrift:</b>	Sonnenstr. 19/Zugang 2, 2. Stock 80331 München

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

<b>Name:</b>	Raymond Francot
<b>Position:</b>	Vice President Regional General Manager Europe East
<b>Adresse:</b>	Sonnenstr. 19/Zugang 2, 2. Stock 80331 München
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 89 206029910
<b>Fax:</b>	+49 (0) 89 206029901
<b>E-Mail:</b>	raymond_francot@vrtx.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
<b>Anschrift:</b>	2 Kingdom Street London W2 6BD 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 Handelsnamen 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

<b>Wirkstoff:</b>	Ivacaftor
<b>Handelsname:</b>	Kalydeco®
<b>ATC-Code:</b>	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)

Ivacaftor stellt die erste und einzige ursächliche Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) dar. Ivacaftor erhöht die Funktionsfähigkeit defekter *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Proteinkanäle. Das CFTR-Protein ist ein Chloridkanal, der an der Oberfläche von Epithelzellen in vielen Organen vorkommt und eine wichtige Rolle bei der Regulation der Resorption und Sekretion von Wasser und Salz einnimmt.

Die Dauer, während derer CFTR-Proteinkanäle im geöffneten Zustand vorliegen, ist bei CF-Patienten mit sogenannten Gatingmutationen stark verkürzt. Diese verfügen daher nur über eine eingeschränkte Fähigkeit zum Transport von Chloridionen (Gatingdefekt). Bei Patienten mit Gatingmutationen im CFTR-Gen liegt dieser Defekt der Symptomatik der zystischen Fibrose zugrunde.

Bei Ivacaftor handelt es sich um ein kleines Molekül mit hoher Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme. Es verbessert die Funktion des CFTR-Proteins signifikant. Damit ist Ivacaftor erster Vertreter einer neuartigen Medikamentenklasse bei der Behandlung der zystischen Fibrose, der sogenannten CFTR-Modulatoren. Zurzeit existieren keine anderen auf dem Markt verfügbaren Medikamente, die 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Kalydeco Granulat ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> oder <i>S549R</i>	16.11.2015	C
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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen. → Kodierung A des Nutzendossiers zu Ivacaftor vom 14.08.2012 <sup>1</sup>	23.07.2012
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gatingmutationen (Klasse 3) im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. → Kodierung B des Nutzendossiers zu Ivacaftor vom 21.08.2014 <sup>1</sup>	28.07.2014
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen vorliegt. → Kodierung D des Nutzendossiers zu Ivacaftor vom 16.11.2015	16.11.2015
<sup>1</sup> Die Indikationen für die damaligen Anwendungsgebiete A und B wurde inzwischen zusammengefasst und wie folgt formuliert: Kalydeco-Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> oder <i>S549R</i> .	

#### 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose und einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	Best Supportive Care (BSC)
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)*

Zur Indikationserweiterung von Ivacaftor (Anwendungsgebiet C) für die vorliegende Nutzenbewertung fand kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt, da es sich hier um ein Orphan Drug mit einem Umsatz von weniger als 50 Millionen Euro pro Jahr handelt.

Für die Nutzenbewertungen von Ivacaftor zu den Anwendungsgebieten A (zystische Fibrose bei G551D-Gatingmutation) und B (zystische Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen und mithin anerkannt.

Der G-BA hat außerdem in einem frühen Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Nutzenbewertung des Kombinations-Arzneimittels Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bereits am 29.11.2012 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Vorgangsnummer 2012-B-050). Der G-BA hat in einem erneuten Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-134) am 25. Februar 2015 für

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, BSC als von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt.

Es gibt seit der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B keine neuen Zulassungen von Arzneimitteln mit der Indikation „Zystische Fibrose“ oder „Mukoviszidose“, weshalb davon ausgegangen wird, dass BSC als die zweckmäßige Vergleichstherapie aus den Anwendungsgebieten A und B weiterhin unverändert gilt.

Das hier dargestellte Anwendungsgebiet C von Ivacaftor ist prinzipiell die Vereinigungsmenge der beiden Anwendungsgebiete A und B – was die indizierten Mutationen im CFTR-Gen betrifft, jedoch hier nicht für Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit CF, sondern für Kinder ab einem Alter von 2 Jahren, sofern sie weniger als 25 kg Körpergewicht haben. Insofern erscheint es besonders plausibel, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie mit der der früheren Anwendungsgebiete A und B identisch ist.

## 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)*

Ivacaftor besitzt den Status eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden. Gemäß § 35a Abs.1 S.10 Halbs.2 SGB V i.V.m Kap. 5 § 12 Nr.1 Verfahrensordnung des G-BA müssen Nachweise nach § 5 Abs.1 bis 6 Verfo, insbesondere zum Beleg eines Zusatznutzens, für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden bis zum Überschreiten einer jährlichen Umsatzschwelle von 50 Mio. € nicht vorgelegt werden. Der Zusatznutzen gilt mit der Zulassung als belegt und wird auf der Basis der für die Zulassung relevanten Studien bestimmt, wobei auch die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bestimmung des Zusatznutzens nicht erforderlich ist.

Im Sinne der bestmöglichen Transparenz hat die Firma Vertex jedoch die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudie VX11-770-108 detailliert dargestellt und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ivacaftor zunächst auf diese Ergebnisse. Die Darstellung der Evidenz wird auf Basis der genannten einarmigen Studie geführt, da keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Indikationserweiterung (Anwendungsgebiet C) vorliegt. Diese Studie war auch die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA für das Anwendungsgebiet C von Ivacaftor. Die Ergebnisse dieser einarmigen Studie (VX11-770-108) sind im Modul 4 detailliert dargestellt.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie VX11-770-108 (24 Wochen Behandlungsdauer mit Ivacaftor-Granulat in der gewichtsangepassten Dosierung für Kleinkinder) sind insgesamt nicht komplett mit denen der beiden RCT im Anwendungsgebiet A bzw. der einen RCT im Anwendungsgebiet B zu vergleichen. Ergebnisse liegen im Anwendungsgebiet A nach 48 Wochen Behandlungsdauer aber auch nach den hier primär interessierenden 24 Wochen vor; im Anwendungsgebiet B hatte die Zulassungsstudie eine Behandlungsdauer von 8 Wochen. Der wesentliche Unterschied liegt jedoch in dem Ausmaß der bereits vorliegenden Funktionseinschränkung: so ist z. B. bei einem mittleren FEV<sub>1</sub>% bei Baseline in der Studie VX11-770-108 von knapp 90 % (auch angesichts der Schwierigkeiten bei so kleinen Kindern diesen Wert überhaupt reproduzierbar zu bestimmen) die Verbesserungsmöglichkeit von vornherein sehr viel geringer als bei den älteren Patienten mit deutlicherer Einschränkung der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lungenfunktion. Die in VX11-770-108 erreichte mittlere Verbesserung um ca. 1,8 % ist nicht statistisch signifikant. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass es sich bei diesem Ergebnis nicht um einen Vergleich gegen Placebo handelt; da die Lungenfunktion bei CF mit der Zeit tendenziell abnimmt, würde ein Unterschied gegenüber Placebo eher größer ausfallen. Lebensqualitätsdaten konnten aus naheliegenden Gründen in dem Patientenkontext nicht erhoben werden und liegen deshalb nicht vor. Auch zum direkten Vergleich der Exazerbationshäufigkeit kann wenig Verbindliches konstatiert werden, da die Exazerbationshäufigkeiten bei Kleinkindern mit CF nicht gut bekannt sind, mit älteren Patienten schwer vergleichbar sind und in dieser nicht-vergleichenden Studie dazu eben keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Insgesamt kann man jedoch feststellen, dass schwere Exazerbationen, die Krankenhauseinweisungen oder i.v.-Antibiotikagabe erforderlich machten, mit knapp 6 % sehr selten im Verlauf der 24 Wochen auftraten; insgesamt hatten ca. 44 % aller Kleinkinder mindestens eine Exazerbation über die Studiendauer von 24 Wochen, wobei die Häufigkeit von der verwendeten Definition einer Exazerbation abhängig ist.

Statistisch signifikante Verbesserungen zeigten sich in der Studie bei Körpergewicht und BMI z-Scores. Dies lässt darauf schließen, dass damit bei so früher Intervention tatsächlich Verbesserungen in der Körperstatur und -Entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Dies wiederum sind Effekte, die bei CF-Patienten ab 12 oder 18 Jahren geringer ausfallen, wobei auch bei diesen unter Ivacaftor-Behandlung positive Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt wurden.

Hervorzuheben – auch in gewisser Weise im Sinne eines „*proof of concept*“ in der vorliegenden Patientenpopulation – ist die in der Studie VX11-770-108 gezeigte, statistisch signifikante erhebliche Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Da deren Ausgangswerte aufgrund des konstant vorhandenen CFTR-Basisdefekts bei Baseline für diese Kleinkinder bereits im Bereich der älteren CF-Patienten mit Gating-Mutationen lagen, ist es ein wichtiger Beleg für die adäquate Wahl der Ivacaftor-Dosierung und -Formulierung im vorliegenden Anwendungsgebiet C, dass eine statistisch signifikante Senkung dieses Parameters über 24 Wochen im Mittel in der gleichen Größenordnung wie bei den Patienten in den Anwendungsgebieten A und B erreicht wurde (mittlere Senkung um ca. 47 mmol/l). Der statistisch signifikante Anstieg der fäkalen Elastase-1 um knapp 100 µg/g zeigt ebenfalls an, dass die kausale Wirkung von Ivacaftor auch bei den Patienten im Indikationsgebiet C beobachtet werden kann (dieser Parameter liegt für die Patienten in den Anwendungsgebieten A und B nicht vor); hier sogar besonders eindrücklich mit einer Restitution der Pankreasfunktion, deren Verlust ansonsten bisher als irreversibel galt. Damit kann aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie konstatiert werden, dass die Wirkung von Ivacaftor bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu den älteren Patienten der vorhergehenden Anwendungsgebiete prinzipiell eindeutig vorhanden ist.

Insgesamt zeigen die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen ebenfalls keine auffälligen Abweichungen zu den bisherigen Anwendungsgebieten A und B an, so dass

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für Kleinkinder im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Damit kann in der Gesamtschau insbesondere bei einer langfristigen Behandlung bei CF-Patienten mit den Gating-Mutationen des Anwendungsgebietes C, d.h. mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 2 Jahren, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes über die sehr wahrscheinlich dadurch zusätzlich verlängerte Lebenszeit der Patienten erwartet werden.

*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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose und einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Da aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Studie eine direkte Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie methodisch nicht möglich ist, wird zusätzlich basierend auf medizinischer Plausibilität von der möglichen Übertragbarkeit des Ausmaßes des Zusatznutzens von den bereits vom G-BA bewerteten beiden Anwendungsgebieten für Ivacaftor (Anwendungsgebiet A: CF-Patienten ab 6 Jahren, die die G551D-Mutation im CFTR-Gen aufweisen; Anwendungsgebiet B: CF-Patienten ab 6 Jahren,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) Gebrauch gemacht.

In diesen beiden Anwendungsgebieten A und B wurde Ivacaftor vom G-BA jeweils ein Zusatznutzen zuerkannt. Das Ausmaß des Zusatznutzens war im Anwendungsgebiet A ein „geringer Zusatznutzen“ bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren und ein „beträchtlicher Zusatznutzen“ für Jugendliche und Erwachsene CF-Patienten ab 12 Jahren, die die G551D-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Im Anwendungsgebiet B war das Ausmaß des Zusatznutzens ein „geringer Zusatznutzen“ bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter ab 6 Jahren, die eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Da für das Anwendungsgebiet C die gleichen Mutationen im CFTR-Gen in Betracht kommen wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten A und B, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen plausibel. Im Anwendungsgebiet C sind die CF-Patienten mit einem Alter ab 2 Jahren lediglich jünger. Für diese Kinder wurde im Rahmen eines pädiatrischen Entwicklungsprogramms die adäquate, körperrgewichtsangepasste Dosierung gefunden und die pharmazeutische Form optimiert. Es wurde auch gezeigt, dass damit vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 6 Jahren erreicht werden. Damit sind für Ivacaftor im Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet C von vornherein vergleichbare Effekte bei vergleichbarer Verträglichkeit (d.h. ein vergleichbarer Zusatznutzen) zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer in den Anwendungsgebieten A und B schon gezeigt und vom G-BA anerkannt wurden. Es ist darüber hinaus im Indikationsgebiet allgemein akzeptiert, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren und Gedeihstörungen zu vermeiden. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie VX11-770-108 zwischen Baseline und Woche 24 ähnlich starke Verbesserungen bezüglich der Morbidität zeigen konnten wie die Ergebnisse in den RCTs der Anwendungsgebiete A und B. Diese Effekte sind per se von großer Bedeutung, da bei den hier behandelten Kleinkindern die Vorschädigung z.B. der Lunge noch nicht so stark war wie bei den älteren Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen.

Insofern ist in der Zusammenschau davon auszugehen, dass bei kontinuierlicher Weiterbehandlung der Patienten des Anwendungsgebietes C mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer die dauerhaften Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen sogar noch deutlicher verhindert werden können, als – bei späterem Behandlungsbeginn und den bisherigen Studiendauern der entsprechenden RCT – durch die Behandlung mit Ivacaftor im Sinne einer Reduktion bereits eingetretener Funktionseinschränkungen erreicht werden konnte. Insofern kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen der Kinder im Anwendungsgebiet C mindestens so groß sein wird wie in den Anwendungsgebieten A und B.

Da jedoch diese Daten noch nicht vorliegen und darüber hinaus die gezeigten Effekte der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie VX11-770-108 gegenwärtig (wegen des Studiencharakters) nicht als evidenzbasierter Beleg anerkannt werden können, wird der **Zusatznutzen von**

**Ivacaftor im Anwendungsgebiet C als „nicht quantifizierbar“ eingeschätzt.** Aufgrund der vorstehenden Argumentation wird er als **zwischen „geringem Zusatznutzen“ und „beträchtlichem Zusatznutzen“ liegend** erwartet, mit Tendenz zu „beträchtlichem Zusatznutzen“ wegen der überwiegenden Häufigkeit der G551D-Mutation. Bei Vorhandensein ausreichend belastbarer Evidenz im Anwendungsgebiet C über längere Zeiträume und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie könnte der belegbare Zusatznutzen sogar noch größer sein.

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

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

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

Ivacaftor ist der erste CFTR-Modulator, der eine gezielte Verbesserung der CFTR-Funktion mit einem klinischen Nutzen für CF-Patienten mit einer Gatingmutation im CFTR-Gen erreicht. Zu den bekannten Gatingmutationen zählen die Mutationen mit den Bezeichnungen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N und S549R. Dabei handelt es sich um Punktmutationen, die sich auf die Gatingfähigkeit des CFTR-Proteins auswirken. Bei Patienten mit diesen Mutationen erhöht Ivacaftor die Wahrscheinlichkeit, dass sich der CFTR-Kanal im offenen Zustand befindet. Dadurch kann der Transport von Chloridionen *in vitro* signifikant bis auf das 1.000-fache des Ausgangswertes gesteigert werden.

Gemäß der Fachinformation von Kalydeco<sup>®</sup>, Anwendungsgebiet C, ist Ivacaftor als Granulat-Formulierung angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren, die weniger als 25 kg Körpergewicht haben, mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Innerhalb dieses Anwendungsgebietes bestehen keine Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Damit entspricht die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet C exakt der Indikation von Kalydeco<sup>®</sup>.

*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)*

Die CF-Symptome sind individuell sehr verschieden und unterscheiden sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. CF-Patienten leiden häufig an einer multiplen, schweren und progredienten Organdysfunktion, die hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, schon bei Kleinkindern typische CF-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptome zeitigt, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert. Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten.

Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression hinauszögern.

Trotz der verfügbaren Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen für CF, welche die Symptome der CF-Patienten behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher. So zeigen sich negative Auswirkungen sowohl im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der Patienten. Zu diesen gehören respiratorische Beschwerden und Symptome, Gewichtsverlust und eine Zunahme der Behandlungskomplexität. Infolgedessen werden Depressionen bei CF-Patienten und deren Pflegepersonen konsistent häufiger verzeichnet als in der Allgemeinbevölkerung.

Gemäß aktuellen Angaben des Mukoviszidose Registers beträgt das mediane Sterbealter der CF-Patienten in Deutschland 31,1 Jahre. Heute geborene Kinder mit CF haben eine mediane Überlebenszeit von 40 - 50,9 Jahren.

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der an CF leidenden Patienten, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für wirksamere Therapieoptionen gegen diese Krankheit. Versuche, den zugrunde liegenden Defekt mittels Gentherapie zu korrigieren, sind bisher fehlgeschlagen.

*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 3.2.4)*

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose und einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	16
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose und einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose und einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	nicht quantifizierbar – zwischen geringem und beträchtlichem Zusatznutzen (mit Tendenz zu beträchtlichem Zusatznutzen)	16
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
C	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose und einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	268.786,16 bis 268.803,98	4.300.578,49 bis 4.300.863,61
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
4.300.578,49 bis 4.300.863,61

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose und einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose und einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	268.786,16 bis 268.803,98	4.300.578,49 bis 4.300.863,61
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)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
4.300.578,49 bis 4.300.863,61

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
C	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose und einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	<i>Best Supportive Care</i> (BSC)	Patienten ab 2 Jahren mit weniger als 25 kg Körpergewicht mit zystischer Fibrose und einer der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen	21.782 bis 31.667*	348.512,00 bis 506.672,00*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
\* Für die Jahrestherapiekosten zu BSC wird auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen (siehe Modul 3).

## 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)*

### Anwendungsgebiete

Kalydeco Granulat ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

### Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco® sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse III) in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

#### Dosierung

Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene sind nach folgendem Dosierungsschema zu behandeln (siehe Tabelle).

Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren		
Körpergewicht	Einzel dosis	Tages gesamt dosis
< 14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
≥ 14 kg bis < 25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco-Tabletten	

#### *Versäumte Dosis*

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 6 Stunden seit dem Zeitpunkt, an dem sie üblicherweise eingenommen wird, vergangen sind, ist der Patient aufzufordern, diese Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Besondere Patientengruppen*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Vorsicht wird geraten bei der Anwendung von Kalydeco® bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine reduzierte Dosis von 50 mg einmal täglich und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine reduzierte Dosis von 75 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco® bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor und daher wird die Anwendung von Kalydeco® bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.

*Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg auf 50 mg zweimal wöchentlich und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg auf 75 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die oben empfohlene Kalydeco-Dosis zu verabreichen, jedoch einmal täglich.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco® bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und unverzüglich vollständig zu verzehren. Die Speise oder

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Wird die Mischung nicht sofort eingenommen, ist sie nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen. Unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Einnahme ist eine fetthaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit zu verzehren.

Auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, ist während der Behandlung mit Kalydeco® zu verzichten.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.