

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
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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>)
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
i.v.	intravenös
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimale klinisch relevante Differenz (engl. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
PLA	Placebo
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

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

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
Anschrift:	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

Wirkstoff:	Ivacaftor
Handelsname:	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)

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 hier neu zu beschreibende R117H-Mutation im CFTR-Gen wird generell als Klasse IV-Mutation eingestuft. Diese Mutations-Klasse ist dadurch gekennzeichnet, dass eine weitgehend normale Menge an CFTR-Protein die Zellmembran erreicht, aber nur eine eingeschränkte Fähigkeit zum Transport von Chloridionen vorliegt. Im Falle der R117H-Mutation ist die Kombination von verminderter Leitfähigkeit sowie reduzierter Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteins für die Symptomatik der betroffenen Patienten mit zystischer Fibrose ursächlich. Daher kann der CFTR-Modulator Ivacaftor durch wesentliche Erhöhung der Chloridkanal-Öffnungswahrscheinlichkeit bei Vorliegen der R117H-Mutation ursächlich die Symptomatik der zystischen Fibrose reduzieren.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	16.11.2015	D
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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 ¹	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 ¹	28.07.2014
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. → Kodierung C des Nutzendossiers zu Ivacaftor vom 16.11.2015	16.11.2015
¹ Die Indikationen für die damaligen Anwendungsgebiete A und B wurden inzwischen zusammengefasst und wie folgt formuliert: Kalydeco Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.	

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	
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation 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 D) 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 anderen 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.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

	Effektschätzer Hedges'g bzw. RR bzw. HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ,Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen		
Kontinuierliche Veränderung	adj. mittl. Änd.: 12,64 [5,02;20,25], p=0,002	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen	Hedges' g: 0,93 [0,36;1,51], p=0,002 RR: 1,52 [0,84;2,74], p=0,168	kein Beleg für Zusatznutzen
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen		
Körperliches Wohlbefinden	adj. mittl. Änd.: 11,63 [3,40;19,86], p=0,007 Hedges' g: 0,80 [0,23;1,37], p=0,006	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	adj. mittl. Änd.: 4,84 [-1,77;11,46], p=0,147 Hedges' g: 0,43 [-0,13;0,98], p=0,132	kein Beleg für Zusatznutzen
Vitalität	adj. mittl. Änd.: 13,05 [4,26;21,84], p=0,005 Hedges' g: 0,85 [0,28;1,42], p=0,004	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Gefühlslage	adj. mittl. Änd.: 6,07 [1,87;10,26], p=0,006 Hedges' g: 0,83 [0,26;1,40], p=0,004	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Soziale Einschränkungen	adj. mittl. Änd.: 6,63 [0,52;12,73], p=0,034 Hedges' g: 0,62 [0,06;1,18], p=0,031	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Körperbild	adj. mittl. Änd.: 3,36 [-0,97;7,68], p=0,125 Hedges' g: 0,44 [-0,11;0,99], p=0,119	kein Beleg für Zusatznutzen
Essstörungen	adj. mittl. Änd.: 5,23 [0,96;9,50], p=0,018 Hedges' g: 0,69 [0,13;1,26], p=0,016	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Therapiebelastung	adj. mittl. Änd.: -2,99 [-9,36;3,39], p=0,350 Hedges' g: -0,27 [-0,82;0,28], p=0,332	kein Beleg für Zusatznutzen
Subjektive Gesundheitseinschätzung	adj. mittl. Änd.: 6,60 [-2,03;15,24], p=0,131	kein Beleg für Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gewichtsprobleme	Hedges' g: 0,44 [-0,11;0,995], p=0,117 adj. mittl. Änd.: 2,58 [-4,64;9,79], p=0,476	kein Beleg für Zusatznutzen
Gastrointestinale Symptome	Hedges' g: 0,20 [-0,35;0,75], p=0,470 adj. mittl. Änd.: 1,18 [-3,88;6,24], p=0,641 Hedges' g: 0,13 [-0,41;0,68], p=0,634	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 4,96 [1,15;8,78], p=0,012	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 9,13 [2,46;15,80], p=0,008	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen		
Abs. Veränderungen: Schwellenwert < 3,5% vs. ≥ 3,5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Abs. Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 3,52 [1,33;9,32], p=0,011	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Abs. Veränderungen: Schwellenwert < 7,5% vs. ≥ 7,5%	RR: 8,67 [1,17;64,26], p=0,035	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Abs. Veränderungen: Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 5,42 [0,68;43,10], p=0,110	kein Beleg für Zusatznutzen
Rel. Veränderungen: Schwellenwert < 3,5% vs. ≥ 3,5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Rel. Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Rel. Veränderungen: Schwellenwert < 7,5% vs. ≥ 7,5%	RR: 3,97 [1,26;12,54], p=0,019	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Rel. Veränderungen: Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 10,83 [1,50;78,41], p=0,018	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 0,31 [-1,90;2,51], p=0,785 Hedges' g: 0,08 [-0,47;0,62], p=0,784	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,92 [0,51;1,64], p=0,769	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR: 0,81 [0,35-1,86], p=0,614	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR nicht modellierbar (zu wenige Ereignisse)	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandelungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24	HR nicht modellierbar (zu wenige Ereignisse)	kein Beleg für Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wochen		
Morbidität: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Median=0 (IVA) vs. Median=5 (PLA), p=0,745	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: -21,87 [-26,46;-17,28], p<0,0001 Hedges' g: -2,73 [-3,51;-1,96], <0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität über 24 Wochen	keine Ereignisse	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit UE über 24 Wochen	RR: 0,96 [0,86;1,07], p=0,449	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	RR: 0,36 [0,08;1,62], p=0,184	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten	keine Ereignisse	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,91 [0,63;1,32], p=0,624	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 1,24 [0,79;1,95], p=0,357	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,98 [0,48;1,98], p=0,944	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,68 [0,26;1,79], p=0,431	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 0,62 [0,21;1,85], p=0,391	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation 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)

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R sind statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu BSC (mittlere Differenz knapp 13 Punkte). Die klinische Relevanz dieses Effektes wird durch ein ebenfalls statistisch signifikantes Hedges' g belegt, dessen 95%-KI die Grenze von 0,2 deutlich überschreitet. Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in der Domäne „Atmungssystem“ bei Behandlung mit Ivacaftor. Eine zusätzlich angestellte Responderanalyse zeigt einen ebenfalls deutlichen Trend in Richtung zu einer höheren Responderrate unter Ivacaftor (Responderrate 20 Prozentpunkte höher als unter BSC), jedoch erreicht dieser Effekt keine statistische Signifikanz. Da die Trends beider Analysen gleichgerichtet sind und auch die klinische Relevanz unabhängig durch Hedges' g belegt werden konnte, stellt die fehlende Signifikanz bei den Responderanalysen angesichts des sehr kleinen Stichprobenumfangs keine Einschränkung in der klinischen Gesamtbewertung dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da diese Domäne die Patienteneinschätzung der Lungenfunktion als einem Leitsymptom der CF-Erkrankung widerspiegelt, kommt diesem Ergebnis höchste Relevanz zu. Es zeigt unmittelbar an, wie der Patient (im Mittel) über 24 Wochen die Verbesserung der Lungenfunktion (siehe dazu weitere Endpunkte) subjektiv erlebt und einschätzt. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in fünf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“ und „Essstörungen“ des CFQ-R sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Die klinische Relevanz dieses Effektes wird durch ein ebenfalls statistisch signifikantes Hedges' g belegt, dessen 95%-KI für drei dieser Domänen („körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“) zudem jeweils die Grenze von 0,2 überschreitet. Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in wesentlichen Bereichen des Lebens von CF-Patienten, in denen sie durch ihre Erkrankung Einschränkungen erfahren.

Es ist hervorzuheben, dass dieses Ergebnis zeigt, wie durch die Therapie mit Ivacaftor sehr unterschiedliche, wesentliche Dimensionen positiv beeinflusst werden. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die (absoluten) Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% sind in der Größenordnung von 5 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant.

Durch die zusätzlich zu diesem Endpunkt vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Änderungen der FEV₁% wird ebenfalls deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion auch klinische Relevanz besitzt.

Die Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vor-Nach-Vergleich zeigen weiterhin, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird. Daraus ergibt sich, dass bei längerer Behandlungsdauer der Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor vermutlich weiter ansteigt und damit eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten verbunden sein kann. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die relativen Veränderungen (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert) über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% sind in der Größenordnung von 9 % im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant. Bezüglich Hedges' g wird ein statistisch signifikanter Vorteil erreicht, und auch die untere Grenze des 95%-KI liegt oberhalb von 0,2. Dieses Ergebnis wird auch durch die zusätzlich zu diesem Endpunkt vorgelegten Responderanalysen bezüglich der relativen Änderungen des FEV₁% weiter gestützt, und es wird deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion klinische Relevanz besitzt.

Da die Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vor-Nach-Vergleich zeigen, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird, ergibt sich unmittelbar, dass bei längerer Behandlungsdauer dieser Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten mit sich bringt. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Hinsichtlich sowohl der absoluten als auch der relativen Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) wurden Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten durchgeführt.

Die Responderrate für die absoluten Veränderungen der FEV₁% über einem Schwellenwert von 7,5 % zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit im Ivacaftor-Arm. Für kleinere Schwellenwerte (sowohl 3,5 % und 5 %) wird diese Signifikanz ebenfalls erreicht; lediglich für einen hohen Schwellenwert von 10 % bei einem relativen Risiko von 5,4 wird keine statistische Signifikanz mehr erreicht.

Die Responderanalysen bezüglich der absoluten Schwellenwerte zeigen einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt. Für die Schwellenwerte 3,5 %, 5 % und 7,5 % sind die Unterschiede statistisch signifikant. Die relativen Risiken der Responderraten erreichten Werte von knapp 3 (Schwellenwert 3,5 %) bis hin zu knapp 9

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Schwellenwert 7,5 %), was die dramatisch höheren Responseraten unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo illustriert. Mehr als 50 % der Patienten überschreiten unter Ivacaftor einen absoluten Schwellenwert in der Verbesserung des FEV₁ von 5 % und immer noch ein Drittel dieser Patienten verbessern sich um mehr als 7,5 % in des FEV₁ nach Behandlung mit Ivacaftor.

Beim Schwellenwert 10 % ergab die Analyse keine statistische Signifikanz, was angesichts eines RR von reichlich 5 (höhere Responserate unter Ivacaftor) an der geringen Patientenzahl in der Studie liegen dürfte, die insgesamt einen so hohen Schwellenwert überschreiten.

Bezüglich der Responderanalysen hinsichtlich der relativen Veränderungen des FEV₁% werden statistisch signifikant höhere Responderraten im Ivacaftor-Arm bis zu einem Schwellenwert von 10 % erreicht. Damit liegt auch bei dieser Operationalisierung eine nachgewiesene, klinisch relevante Überlegenheit für Ivacaftor im Vergleich zu BSC vor.

Durch diese Responderanalysen wird deutlich, dass der positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion klinische Relevanz besitzt und welches Ausmaß er für die jeweiligen Responder besitzt.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der belegt, dass der ursächliche Therapieansatz von Ivacaftor auch tatsächlich funktioniert. Der Effekt zugunsten von Ivacaftor liegt absolut bei statistisch signifikanten knapp 22 mmol/l. Auch bezüglich Hedges' g wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Ivacaftor belegt, der auch klinisch relevant ist, da die obere Grenze des 95%-KI für Hedges' g deutlich unterhalb von -0,2 liegt.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Da es sich um einen ursächlich mit dem Therapieprinzip assoziierten Surrogatparameter handelt, wird der Effekt als „Hinweis“ und nicht als „Beleg“ eingestuft.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder Zusatzschaden. Hierbei ist positiv hervorzuheben, dass bei Behandlung mit Ivacaftor also auch keine erhöhten Nebenwirkungsraten oder schwerere Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens

Auf Basis der zuvor aufgeführten Aspekte der Lebensqualität und der Morbidität, hinsichtlich derer bei Behandlung mit Ivacaftor in den genannten Endpunkten beträchtliche Zusatznutzenbelege resultierten, wird der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber alleiniger BSC im Rahmen dieses Nutzendossiers gesamtheitlich als **beträchtlich** eingestuft.

Der Zusatznutzen für Ivacaftor gilt aufgrund des Orphan Drug-Status als belegt. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX11-770-110 die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen ausreicht. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC als hoch bewertet, welches sich in einem **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

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)

Der CFTR-Modulator Ivacaftor ist der erste Wirkstoff, der eine gezielte Verbesserung der CFTR-Funktion mit einem klinischen Nutzen für CF-Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen erreicht.

Bei der R117H-Mutation als Klasse IV-Mutation liegt eine eingeschränkte Leitfähigkeit sowie eine reduzierte Offen-Wahrscheinlichkeit der einzelnen Chloridkanäle vor. Im Zusammenwirken der kombinierten Funktionseinschränkung ergibt sich eine CFTR-Gesamtaktivität von ca. 20-25% des Normwertes (CFTR-Wildtyp) bei Vorliegen einer R117H-Mutation. Wegen der verringerten Kanal-Aktivität wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gatingmutationen (Klasse III-Mutationen) zugeordnet. Durch dieses einheitliche Charakteristikum der Aktivitätseinschränkung der Chloridkanäle ist die Ausgangssituation vor Therapie mit Ivacaftor bei der R117H-Mutation mit der der Gating-Mutationen funktionell als vergleichbar anzusehen.

Gemäß der Fachinformation von Kalydeco[®], Anwendungsgebiet D, ist Ivacaftor angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen. Innerhalb dieses Anwendungsgebietes bestehen keine Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Damit entspricht die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet D exakt dieser Indikationserweiterung von Kalydeco[®].

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

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-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.

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.

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.

Ivacaftor ist der erste Vertreter einer neuartigen Medikamentenklasse zur ursächlichen 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. Ivacaftor als zusätzliche Therapie kann speziell bei Vorliegen der R117H-Mutation im CFTR-Gen den therapeutischen Bedarf besser decken, als alle bisherigen symptomatischen Therapien.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen.	41
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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			
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen.	Patienten mit CF ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen.	Beträchtlich	41
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 1-12 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 1-12: 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		
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen.	268.770,34 bis 268.772,34	11.019.583,76 bis 11.019.665,76

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.019.583,76 bis 11.019.665,76

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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			
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen.	Patienten mit CF ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen.	268.770,34 bis 268.772,34	11.019.583,76 bis 11.019.665,76
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.019.583,76 bis 11.019.665,76

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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				
D	Patienten mit CF ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen.	<i>Best Supportive Care</i> (BSC)	Patienten mit CF ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen.	21.782 bis 31.667*	893.062 bis 1.298.347*

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® ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt.

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) oder einer *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg

Die empfohlene Dosis Kalydeco-Tabletten beträgt 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit.

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 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 ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von 150 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 mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag zu beginnen. 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 auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco® bei Kindern unter 2 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eine geeignete Dosis für Kinder unter 6 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger 25 kg kann mit Kalydeco-Tabletten nicht erreicht werden.

Die Wirksamkeit von Kalydeco® bei Patienten unter 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen ist nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation beschrieben, aber es kann keine Empfehlung bezüglich der Dosierung ausgesprochen werden.

Ältere Patienten

Auch wenn für die in Studie 6 mit Ivacaftor behandelten älteren Patienten mit *R117H-CFTR*-Mutation nur sehr wenige Daten verfügbar sind, wird eine Dosisanpassung nicht als notwendig erachtet, solange keine mäßige Einschränkung der Leberfunktion vorliegt. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Kalydeco® ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken (d.h. Tabletten nicht zu kauen, zu zerbrechen oder aufzulösen).

Gegenanzeigen

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