

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 08.12.2015

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Strukturformel von Ivacaftor 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CL/F	Scheinbare <i>Clearance</i>
CF	Zystische Fibrose (engl. <i>cystic fibrosis</i>)
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CYP	Cytochrom P450
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
KI	Konfidenzintervall
M1	Hydroxymethyl-Ivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftor-Carboxylat (Metabolit 6)
MDR1	<i>Multidrug-Resistance-Protein 1</i>
MW	Mittelwert
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung (engl. <i>Standard Deviation</i>)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (engl. <i>Standard Error of the Mean</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor
Handelsname:	Kalydeco®
ATC-Code:	R07AX02

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

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Ivacaftor stellt 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 (1, 2). 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 (3).

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 (1). Die Zulassungen von Ivacaftor bei Gatingmutationen wurden 2012 bzw. 2014 erteilt – siehe auch Abschnitt 2.2.2 (4, 5).

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. Dies beruht nach bisherigen Erkenntnissen darauf, dass die Leitfähigkeit der einzelnen Kanäle herabgesetzt ist. Zusätzlich liegt eine reduzierte Öffnungswahrscheinlichkeit der Kanäle vor, d.h. die Kanäle befinden sich im Vergleich zur Normalfunktion häufiger im geschlossenen Funktionszustand (6). 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.

Bei Ivacaftor, auch als VX-770 oder Kalydeco® bezeichnet, handelt es sich um ein kleines Molekül mit hoher Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme (Strukturformel siehe Abbildung 1). Es verbessert die Funktion des CFTR-Proteins signifikant (2). 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, welche dieser pharmakologischen Klasse angehören und mit dem funktionsgestörten CFTR-Kanal interagieren.

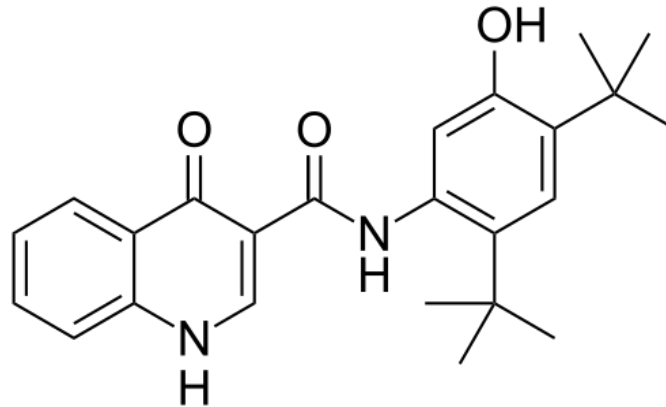


Abbildung 1: Strukturformel von Ivacaftor

Ivacaftor setzt beim CFTR-Protein an und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Proteinkanal im geöffneten Zustand vorliegt und dadurch der Transport von Chloridionen verbessert wird (Potentiatoreffekt) (1). *In vitro* zeigt Ivacaftor eine hohe Selektivität für CFTR, während es nicht in der Lage ist, mit zahlreichen anderen Rezeptoren und Enzymen zu interagieren oder deren Aktivität zu modulieren. Die Ergebnisse von *in vitro*-Studien zeigten, dass Ivacaftor den Transport von Chloridionen bei allen untersuchten CFTR-Gatingmutationen um mehr als das 10-fache gegenüber dem Ausgangswert erhöhte (7).

Bei der R117H-Mutation als Klasse IV-Mutation liegt eine eingeschränkte Leitfähigkeit der einzelnen Chloridkanäle vor. Für R117H wird diese Reduktion mit ca. 15% gegenüber dem Wildtyp angegeben, d.h. ca. 85% der Aktivität verbleiben (6). Die Wahrscheinlichkeit offener Chloridkanäle als Maß der Kanal-Aktivität, ist für die R117H-Mutation jedoch um ca. 70% des Wertes des Wildtyps verringert, d.h. diese Wahrscheinlichkeit beträgt bei dieser Mutation nur noch ca. 30% von der des Wildtyps (6). Wegen dieser verringerten Kanal-Aktivität wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gating-Mutationen (die wiederum Klasse III-Mutationen sind) zugeordnet (8). Bei den Gating-Mutationen liegt insgesamt eine (zwischen den einzelnen Mutationen noch einmal unterschiedlich stark ausgeprägte) stärkere Reduktion der Wahrscheinlichkeit offener Chloridkanäle als bei der R117H-Mutation vor (Wahrscheinlichkeit bei Gating-Mutationen bei nur noch maximal 5% von der des Wildtyps) (6, 9). Durch dieses prinzipiell 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.

Resorption:

Ivacaftor wird oral resorbiert und erreicht die maximale Konzentration nach etwa 4,0 Stunden (Median) nach dem Essen (10). Gemäß *in vitro*-Studien zu Ivacaftor ist die Substanz kein Substrat des Multidrug-Resistance-Proteins 1 (MDR1). Dieses scheint stattdessen von Ivacaftor und dessen Metabolit, M1 (Hydroxymethyl-Ivacaftor) inhibiert zu werden.

Die Einnahme von Ivacaftor in Form einer Polyethylenglykol-Lösung nach dem Essen in einer Einzeldosis zwischen 25 und 800 mg zeigte bei gesunden männlichen Probanden eine mit der Dosis proportional zunehmende Exposition (11): Die maximale gemessene Konzentration von Ivacaftor nimmt innerhalb der Dosisspanne von 25 und 375 mg proportional zu, bei Dosen über 375 mg jedoch unterproportional.

Bei der Gabe von Mehrfachdosen an Ivacaftor (2x täglich 150 mg) bei gesunden Probanden besteht eine Sättigung der Exposition gegenüber Ivacaftor spätestens ab Tag 5 (7).

Für alle erwachsenen Patienten mit den bisher entsprechend untersuchten CFTR-Mutationen besteht bei Einnahme von 150 mg 2x täglich weitestgehend vergleichbare Exposition gegenüber Ivacaftor.

Distribution:

Die Bindung von Ivacaftor an menschliche Blutplasmaproteine beträgt mehr als 99%, und die Bindung der Metabolite M1 und M6 (Ivacaftor-Carboxylat) beträgt mehr als 98% (7). Dabei bindet Ivacaftor primär an saures Alpha-1-Glykoprotein und Albumin, während es keine Bindungsaffinität zu menschlichen Erythrozyten aufweist.

Biotransformation:

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

Ausscheidung:

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

Nach Einnahme einer oralen Einzeldosis nach dem Essen wurde eine scheinbare terminale Halbwertszeit von 12 Stunden ermittelt (7). Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Ivacaftor 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 (2).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Ja	16.11.2015	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

- European Medicines Agency, EPAR (12)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Fachinformation zu Kalydeco® (10)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: 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 (4)
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen (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 (5)
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. (10) → Kodierung C des Nutzendossiers zu Ivacaftor vom 16.11.2015	16.11.2015 (12)
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. (10)	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

- European Medicines Agency, EPAR (4, 5, 12)
- Fachinformation zu Kalydeco® (10)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für Abschnitt 2.1.1:

Der ATC-Code wurde der aktuellen Fachinformation von Kalydeco® entnommen (10).

Für Abschnitt 2.1.2:

Sämtliche Informationen zum Wirkmechanismus von Ivacaftor entstammen Abschnitt 2.5 der Zulassungsunterlagen an die EMA (*clinical overview*) (7).

Für Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2:

Die Angaben entstammen der Fachinformation zu Kalydeco® sowie dem Beurteilungsbericht der EMA (4, 10).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuys, PD, Burton, B, Cao, D, Neuberger, T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(44):18825-30.
2. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuys, PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem.* 2008(3):9-120.
3. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
4. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco (Ivacaftor). 2012.
5. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco (Ivacaftor) Variation. 2014.
6. Sheppard, DN, Rich, DP, Ostedgaard, LS, Gregory, RJ, Smith, AE, Welsh, MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature.* 1993;362(6416):160-4.
7. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco) - Clinical Overview Addendum, CTD Section 2.5. 2014.
8. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, Li, H, Sheppard, DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
9. Yu, H, Burton, B, Huang, CJ, Worley, J, Cao, D, Johnson, JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):237-45.
10. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
11. Vertex Pharmaceuticals. Clinical Study Report (Protocol VX05-770-001) - A Phase I Randomized, Double-Blinded, Single-Dose Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers and in Subjects with Cystic Fibrosis (Pancreatic Insufficient), Followed by a Multiple-Dose Escalation Study of VX-770 in Healthy Volunteers. 2008.
12. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report: Kalydeco (Ivacaftor). 2015.