

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	9
Tabelle 2-4: Wirkung von Ivacaftor auf den Chloridtransport bei verschiedenen CFTR-Gating-Mutationen in vitro	11
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel von Ivacaftor	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code)
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
bzw.	beziehungsweise
CF	zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CL/F	scheinbare Clearance (Apparent Clearance)
CYP3A	Cytochrom P450 3A
d. h.	das heißt
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
inkl.	inklusive
kg	Kilogramm
l	Liter
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6)
mg	Milligramm
MW	Mittelwert
NBD	Nukleotidbindedomäne
NH	Aminogruppe
O	Sauerstoff
OH	Hydroxid
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (Standard Error of the Mean)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
t_{\max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel

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 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den 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
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
11195260	EU/1/12/782/003	50 mg	56 Beutel Granulat
11195277	EU/1/12/782/004	75 mg	56 Beutel Granulat
9921463	EU/1/12/782/001-002	150 mg	56 Tabletten
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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 ist der erste Wirkstoff, der zur ursächlichen Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) zugelassen wurde. CF entsteht, wenn Mutationen auf beiden Allelen des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR-) Gens vorliegen, die einen Funktionsdefekt im CFTR-Protein an der Zelloberfläche zur Folge haben [1]. 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 [2]. Mutationen im CFTR-Gen können entweder zu einer verminderten Anzahl der die Zelloberfläche erreichenden CFTR-Proteinkanäle oder zu einer verminderten Fähigkeit des Chloridtransports durch das CFTR-Protein führen [3, 4]. Die eingeschränkte Regulation des Chloridtransports in vielen Organen mit epithelialen Gangstrukturen (z. B. Luftwege, Leber, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Schweißdrüsen) führt zu der multi-systemischen Manifestation der mit CF-assoziierten Pathologie [5]. Ivacaftor erhöht die Funktionsfähigkeit defekter CFTR-Proteinkanäle an der Zelloberfläche [6, 7].

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute ungefähr 2.000 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt [3, 8], die in sechs verschiedenen Mutationsklassen auf Basis ihrer Auswirkung auf das CFTR-Protein zusammengefasst werden [3, 4]. Von diesen Mutationen sind aktuell 346 als tatsächlich CF-verursachend bekannt [9]. Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt Nonsense-Mutationen dar, wodurch kein vollständiges CFTR-Protein gebildet werden kann. Mutationen der Klasse II resultieren in einer Störung der posttranslationalen Proteinfaltung, sodass das Kanalprotein abgebaut wird bevor eine ausreichende Menge zur apikalen Zellmembran gelangen kann (erreicht das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch, so ist es nur eingeschränkt funktionsfähig). Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt, hier ist die Aktivierbarkeit und somit die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteins gestört; zu den Gating-Mutationen gehören u. a. G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Splicing-Mutationen werden als Klasse V und Mutationen am C-Terminus des CFTR-Proteins als Klasse VI-Mutation klassifiziert (Tabelle 2-3). Die Mutationen der Klasse III und IV (darunter fällt auch die R117H-Mutation) haben im Gegensatz zu Mutationen der Klassen I und II, V und VI keinen relevanten Einfluss auf die Menge der membranständigen CFTR-Kanäle [6], sondern schränken die Funktionalität (Gating, bzw. Leitfähigkeit) der Kanäle ein. In Tabelle 2-3 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

Art des Mangels	Mutationsklasse (Mutations-Beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	I (R553X, G542X, 1717-1G A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, Chloridtransport findet nicht statt
	II (F508del, N1303K, I507del)	CFTR-Protein wird nicht korrekt verarbeitet und transportiert	wenig oder kein CFTR-Protein gelangt an die Zelloberfläche, Chloridtransport ist gestört
	V (3849 + 10kB C T)	verringerte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	eine deutlich reduzierte Menge an intaktem CFTR-Protein befindet sich an der Zelloberfläche, ein geringer Chloridtransport findet statt
	VI (4326delTC, 4279insA)	verringerte Stabilität des CFTR-Proteins	das gebildete CFTR-Protein ist instabil und wird an der Zelloberfläche zu schnell abgebaut
Veränderung der Funktion der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	III (G551D, G551S)	gestörte Regulation und Aktivierung des CFTR-Ionenkanals	Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, Chlorid kann nicht korrekt transportiert werden
	IV (R347H, R117H, R334W)	gestörte Ionenleitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	Chloridtransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [3, 10]			

Bei Klasse III-Mutationen treten Aminosäuresubstitutionen innerhalb der Nukleotidbindedomänen (NBD) des CFTR-Proteins auf [11, 12]. Bei der Gating-Mutation G551D ist beispielsweise die Aminosäure Glycin der NBD durch Asparaginsäure ersetzt. NBDs binden und hydrolysieren Adenosintriphosphat (ATP) und ermöglichen damit die Öffnung des CFTR-Ionenkanals für den Transport von Chlorid- und anderen Ionen [12]. Aufgrund der Aminosäuresubstitution werden ATP-Bindungsstellen in den NBDs und Phosphorylierungsstellen in der regulatorischen Domäne gestört, was einen Verlust der Kanal-Aktivierung durch ATP zur Folge hat [13].

Unter den Mutationen, die einen Gating-Defekt des CFTR-Proteins zur Folge haben, ist G551D diejenige mit der höchsten Prävalenz [14]. Die weiteren bisher bekannten Gating-Mutationen (außer G551D) kommen in der Bevölkerung nur äußerst selten vor [15].

Die R117H-Mutation im CFTR-Gen wird generell als Klasse IV-Mutation (sogenannte Conductance Mutationen) eingestuft, zeigt jedoch auch Aspekte einer Gating-Mutation. Die Klasse IV-Mutationen sind 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 bei R117H eine reduzierte Offenwahrscheinlichkeit der Kanäle (Gating) vor, d. h. die Kanäle befinden sich im Vergleich zur Normalfunktion häufiger im geschlossenen Funktionszustand [16]. Im Falle der R117H-Mutation ist die Kombination von verminderter Leitfähigkeit (Conductance) sowie reduzierter Offenwahrscheinlichkeit (Gating) des CFTR-Proteins für die Symptomatik der betroffenen Patienten mit CF ursächlich. Aufgrund der verringerten Kanal-Aktivität wird die R117H-Mutation von einigen Autoren auch prinzipiell eher der Klasse der Gating-Mutationen zugeordnet [3].

Bei Ivacaftor handelt es sich um ein kleines Molekül mit hoher Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme (Strukturformel siehe Abbildung 2-1).

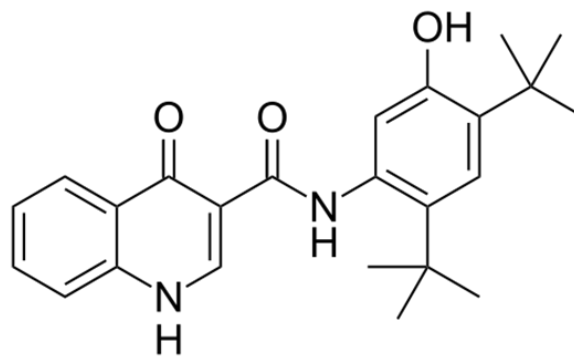


Abbildung 2-1: Strukturformel von Ivacaftor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor ist ein sogenannter CFTR-Potentiator und als solcher erhöht er die Funktionsfähigkeit (die Offenwahrscheinlichkeit) des CFTR-Proteins [17]. 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) [7]. In vitro zeigt Ivacaftor eine hohe Selektivität für CFTR ohne dabei 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-Gating-Mutationen um mehr als das 10-Fache gegenüber dem Ausgangswert erhöhte [18]. Tabelle 2-4 zeigt den Effekt von Ivacaftor auf den Chloridtransport bei verschiedenen Mutationen im CFTR-Gen [18].

Tabelle 2-4: Wirkung von Ivacaftor auf den Chloridtransport bei verschiedenen CFTR-Gating-Mutationen in vitro

Mutation	CFTR-vermittelter Chloridtransport				Vielfaches über dem Ausgangswert
	Ausgangswert (% des Normwertes ^a)		Mit Ivacaftor (% des Normwertes ^a)		
	MW	SEM	MW	SEM	
G551D	1,0	0,5	55,3	6,3	55
G178R	2,9	0,5	87,2	8,2	30
S549N	1,6	0,4	95,7	6,5	59
S549R	0,0	0,0	21,0	6,1	> 20
G551S	9,7	0,7	157,6	9,2	16
G970R	1,6	0,6	48,8	9,8	31
G1244E	0,3	0,1	38,9	2,2	130
S1251N	3,9	0,7	98,2	8,6	25
S1255P	0,8	0,2	58,5	11,1	73
G1349D	1,7	0,5	79,3	4,1	47

a: Der Normwert entspricht der Funktion des Wildtyp-Proteins (100 %).
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: [18]

Ivacaftor ist als Tablette und als Granulat verfügbar [17, 19]. Im Folgenden werden Auszüge aus der jeweiligen Fachinformation dargestellt [17, 19].

Ivacaftor (Kalydeco®) als Tablette [17]***Resorption:***

Nach oraler Mehrfachgabe von Ivacaftor nahm die Ivacaftor-Exposition von 25 mg alle 12 Stunden bis 450 mg alle 12 Stunden generell mit der Dosis zu. Bei Gabe mit einer fetthaltigen Mahlzeit stieg die Ivacaftor-Exposition um etwa das 2,5- bis 4-Fache an. Die Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve; AUC) von Ivacaftor stieg bei kombinierter Anwendung mit Tezacaftor um etwa das 3-Fache an, wenn das Arzneimittel mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen wurde. Daher ist Ivacaftor als Monotherapie oder in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Die mediane (Bereich) Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) beträgt ungefähr 4,0 (3,0; 6,0) Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Verteilung:

Ivacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an alpha 1-saures Glycoprotein und Albumin. Ivacaftor bindet nicht an menschliche Erythrozyten.

Nach oraler Gabe von Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden über 7 Tage an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm Standardabweichung; SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen 353 (122) l.

Nach oraler Anwendung von Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden in Kombination mit Tezacaftor 100 mg einmal täglich bei Patienten mit CF nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen von Ivacaftor 206 (82,9) l.

Metabolisierung:

Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. In vitro und in vivo erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch Cytochrom P450 3A (CYP3A) metabolisiert. Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1; M1) und Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6; M6) sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von Ivacaftor. M1 besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv angesehen. M6 besitzt weniger als ein Fünfzigstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen.

Die Wirkung der potenziell reduzierten Aktivität von CYP3A4 auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor bei Patienten, die Träger der CYP3A4*22-Variante sind, ist noch nicht bekannt.

Ausscheidung:

Nach oraler Gabe an gesunde Probanden wurde der größte Teil von Ivacaftor (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert. Die Hauptmetaboliten M1 und M6 machten ungefähr 65 % der eliminierten Gesamtdosis aus, und zwar 22 % als M1 und 43 % als M6. Ivacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin ausgeschieden. Nach Einmalgabe nach Nahrungsaufnahme betrug die scheinbare terminale Halbwertszeit ungefähr 12 Stunden. Die scheinbare Clearance (Apparent Clearance; CL/F) von Ivacaftor war bei gesunden Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Die CL/F-Mittelwert (\pm SD) für eine Einzeldosis von 150 mg bei gesunden Probanden betrug 17,3 (8,4) l/Stunde.

Nach oraler Gabe von Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden in Kombination mit Tezacaftor 100 mg einmal täglich bei Patienten mit CF nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm SD) für die CL/F von Ivacaftor 15,7 (6,38) l/Stunde. Nach Steady-State-Gabe von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor bei CF-Patienten betrug die mittlere (\pm SD) terminale Halbwertszeit von Ivacaftor ungefähr 9,3 (1,7) Stunden.

Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat [19]**Resorption:**

Nach oraler Mehrfachgabe von Ivacaftor nahm die Ivacaftor-Exposition von 25 mg alle 12 Stunden bis 450 mg alle 12 Stunden generell mit der Dosis zu. Bei Gabe mit einer fetthaltigen Mahlzeit stieg die Ivacaftor-Exposition um etwa das 2,5- bis 4-Fache an. Ivacaftor ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Die mediane (Bereich) t_{max} beträgt ungefähr 4,0 (3,0; 6,0) Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Ivacaftor-Granulat (zwei 75 mg-Beutel) hatte eine vergleichbare Bioverfügbarkeit wie die 150 mg-Tablette, wenn die Einnahme bei gesunden erwachsenen Probanden in Verbindung mit einer fetthaltigen Mahlzeit erfolgte. Der Quotient der geometrischen Least-Square-Mittelwerte (90 %-Konfidenzintervall) für das Granulat im Verhältnis zu den Tabletten betrug 0,951 (0,839; 1,08) für die $AUC_{0-\infty}$ und 0,918 (0,750; 1,12) für die maximal gemessene Konzentration. Der Einfluss einer Mahlzeit auf die Resorption von Ivacaftor ist bei beiden Formulierungen, d. h. Tabletten und Granulat, ähnlich.

Verteilung:

Ivacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an alpha 1-saures Glycoprotein und Albumin. Ivacaftor bindet nicht an menschliche Erythrozyten.

Nach oraler Gabe von 150 mg alle 12 Stunden über 7 Tage an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen 353 (122) l.

Metabolisierung:

Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. In vitro und in vivo erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch CYP3A metabolisiert. M1 und M6 sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von Ivacaftor. M1 besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv angesehen. M6 besitzt weniger als ein Fünftel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen.

Die Wirkung der potenziell reduzierten Aktivität von CYP3A4 auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor bei Patienten, die Träger der CYP3A4*22-Variante sind, ist noch nicht bekannt.

Ausscheidung:

Nach oraler Gabe an gesunde Probanden wurde der größte Teil von Ivacaftor (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert. Die Hauptmetaboliten M1 und M6 machten ungefähr 65 % der eliminierten Gesamtdosis aus, und zwar 22 % als M1 und 43 % als M6. Ivacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin ausgeschieden. Nach Einmalgabe nach Nahrungsaufnahme betrug die scheinbare terminale Halbwertszeit ungefähr 12 Stunden. Die CL/F von Ivacaftor war bei gesunden Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Die CL/F-Mittelwert (\pm SD) für eine Einzeldosis von 150 mg bei gesunden Probanden betrug 17,3 (8,4) l/Stunde.

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.

In Deutschland sind zur ursächlichen Behandlung der CF sogenannte CFTR-Modulatoren zugelassen. Hierbei handelt es sich um die drei Wirkstoffe Ivacaftor, Lumacaftor und Tezacaftor. Die Festkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi[®]) und Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi[®]) sind nicht für die gleichen Mutationsklassen und Altersstufen wie Ivacaftor (Kalydeco[®]) zugelassen [17, 19-22].

Ivacaftor und die ebenfalls von Vertex entwickelten Wirkstoffe Lumacaftor und Tezacaftor sind die zurzeit einzigen in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe zur ursächlichen Behandlung der CF. Ivacaftor ist ein sogenannter CFTR-Potentiator und als solcher erhöht er die Funktionsfähigkeit (die Offenwahrscheinlichkeit) des CFTR-Proteins [17]. Bei Lumacaftor und Tezacaftor, welche jeweils in Kombination mit Ivacaftor zugelassen sind, handelt es sich um sogenannte CFTR-Korrektoren – durch die Interaktion dieser Substanzen mit dem defekten CFTR-Protein wird die posttranslationale Fehlfaltung korrigiert und mehr CFTR-Proteinmoleküle gelangen an die Zelloberfläche [23].

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi[®]) ist angezeigt zur Behandlung der CF bei Patienten ab zwei Jahren, die homozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind [20, 22]. Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi[®]) in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco[®]) besitzt eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T [17, 21].

Anders als die kausal wirkenden Medikamente Kalydeco[®], Orkambi[®] und Symkevi[®] dienen alle anderen zur Behandlung der CF zugelassenen bzw. verfügbaren Medikamente der Linderung der Symptomatik der CF und ihrer Komplikationen, ohne das biochemische Defizit der verringerten Menge und/oder Funktion der CFTR-Proteinkanäle zu korrigieren. Eine spezifische Zulassung für die CF liegt für wenige der eingesetzten Medikamente vor. Mit der Gesamtheit dieser Medikamente kann nur eine symptomatische und transiente Kontrolle von Atemwegsentzündungen und -infektionen, Sekretmobilisierung zur Reduktion der Atemwegsobstruktion sowie Korrektur von Ernährungsdefiziten, die durch die Pankreasinsuffizienz verursacht werden, erreicht werden. Diese symptomatischen Ansätze werden zusammengefasst auch als Best Supportive Care bezeichnet.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung ^b	Kodierung im Dossier ^a
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^c (Vorgangsnummer 2012-08-15-D-034).	ja	23.07.2012	A
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^c (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-133).	ja	28.07.2014	B
Kalydeco-Granulat ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit CF 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 (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^d (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200).	ja	16.11.2015	C
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200).	ja	16.11.2015	D
Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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 (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^d .	ja	30.11.2018	E

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung ^b	Kodierung im Dossier ^a
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Anwendungsgebiete A-D mit den Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034, 2014-09-01-D-133 und 2015-12-15-D-200 werden aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen € Grenze erneut bewertet. Das Anwendungsgebiet E ist eine Neuzulassung.</p> <p>c: Die Indikationen für die Anwendungsgebiete mit den Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034 und 2014-09-01-D-133 wurden durch die europäische Zulassungsbehörde zusammengefasst und wie folgt formuliert [17]: „Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit CF 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 (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)“</p> <p>d: Die Indikationen der Anwendungsgebiete mit der Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200 (Anwendungsgebiet C) und Anwendungsgebiet E wurden durch die europäische Zulassungsbehörde zusammengefasst und wie folgt formuliert [19]: „Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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 (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).“</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

- Zulassungsdokumente (European Public Assessment Reports (EPAR) zu Kalydeco-Tabletten und -Granulat [24-28]
- Fachinformationen zu Kalydeco-Tabletten und -Granulat [17, 19]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-6 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.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kalydeco-Tabletten werden außerdem angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-408).	10.10.2018
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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.

- Zulassungsdokumente (EPAR) zu Kalydeco-Tabletten und Symkevi® [29, 30]
- Fachinformation zu Kalydeco-Tabletten und Symkevi® [17, 21]

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 Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code, ATC-Code) wurde den aktuellen Fachinformationen zu Kalydeco-Tabletten und Granulat entnommen [17, 19].

Für Abschnitt 2.1.2:

Um Informationen zum Wirkmechanismus von Ivacaftor zu erhalten, wurden eine nicht-systematische Suche bei PubMed sowie eine Freihandsuche im Internet durchgeführt. Darüber hinaus wurde die aktuelle Fachinformation zu Kalydeco-Tabletten sowie zu Granulat herangezogen [17, 19].

Für Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2:

Die Angaben entstammen den Fachinformationen und den EPARs zu Kalydeco-Tabletten und -Granulat sowie zu Symkevi® [17, 19, 21, 24-30].

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. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245:1059-65.
2. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine*. 2007;58:157-70.
3. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2014;52:47-57.
4. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67:117-33.
5. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8:50-9.
6. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*. 2008:91-120.
7. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106:18825-30.
8. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMDB). CFMDB Statistics; 2019. Adresse: <http://genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
9. US Cystic Fibrosis (CF) Foundation JHU, The Hospital for Sick Children. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) Database; 2019. Adresse: https://cftr2.org/mutations_history. Aufgerufen am: 07.06.2019.
10. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1:158-63.
11. Bompadre SG, Li M, Hwang TC. Mechanism of G551D-CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) potentiation by a high affinity ATP analog. *J Biol Chem*. 2008;283:5364-9.
12. Hwang TC, Sheppard DN. Gating of the CFTR Cl⁻ channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerisation. *J Physiol*. 2009;587:2151-61.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. Clin Chest Med. 1998;19:443-58, v.
14. Bompadre SG, Sohma Y, Li M, Hwang TC. G551D and G1349D, two CF-associated mutations in the signature sequences of CFTR, exhibit distinct gating defects. J Gen Physiol. 2007;129:285-98.
15. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2003;361:1671-6.
16. 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;362:160-4.
17. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco[®] 150 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
18. 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.
19. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco[®] 50 mg/75 mg Granulat im Beutel (Stand: April 2019). 2019.
20. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi[®] Filmtabletten (Stand: Januar 2019). 2019.
21. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi[®] 100 mg/150 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2019). 2019.
22. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi[®] Granulat im Beutel (Stand: Januar 2019). 2019.
23. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Stack JH, Straley KS, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(46):18843-8.
24. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0034/G. 2015.
25. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No.: EMEA/H/C/002494//0000. 2012.
26. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0009. 2014.
27. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069. 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0027. 2015.
29. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/004682/0000. 2018.
30. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0063/G. 2018.