

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: 12.12.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

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	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (VX15-770-124).....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-17: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 12 Monaten.....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best Supportive Care
BST	Beste symptomatische Therapie
bzw.	beziehungsweise
CF	zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CYP3A	Cytochrom P450 3A
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
inkl.	inklusive
IRT	immunreaktives Trypsinogen
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MW	Mittelwert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ng	Nanogramm
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risk-Management-Plan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
U	Unit
u. a.	unter anderem
µg	Mikrogramm
UE	unerwünschtes Ereignis
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

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:	Annette Schmeding
Position:	Senior Director Market Access
Adresse:	Sonnenstr. 19 Zugang 2, 2. Stock 80331 München
Telefon:	+49 89 20602-9933
Fax:	+49 89 20602-9907
E-Mail:	Annette_Schmeding@vrtx.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Anschrift:	28 – 32 Pembroke Street Upper Dublin 2, D02 EK84 Irland

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
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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, auch als VX-770 oder Kalydeco® bezeichnet, ist der erste Wirkstoff, der zur ursächlichen Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) zugelassen wurde. Ivacaftor verbessert die Funktion des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Proteins, einem Chloridkanal an der Zelloberfläche, indem es die Offenwahrscheinlichkeit des Kanals erhöht; aus diesem Grund wird Ivacaftor als ein CFTR-Potentiator bezeichnet. Da Ivacaftor die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass der CFTR-Proteinkanal im geöffneten Zustand vorliegt, wird der Transport von Chloridionen verbessert. In vitro zeigt Ivacaftor eine hohe Selektivität für CFTR ohne relevant mit anderen Rezeptoren und Enzymen zu interagieren oder deren Aktivität zu modulieren.

Anders als das kausal wirkende Medikament Kalydeco® 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 (BSC) oder beste symptomatische Therapie (BST) bezeichnet.

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-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^c	09.12.2019	F ^b
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Für die Anwendungsgebiete A-E hat der G-BA am 01. September 2019 die Nutzenbewertung gestartet. 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. Bei dem Anwendungsgebiet E handelt es sich um eine Neuzulassung.</p> <p>c: Die Indikation für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde in der Fachinformation mit den Anwendungsgebieten der Kinder ab 12 Monaten (Nutzenbewertung am 01. September 2019 gestartet) sowie ab 2 Jahren (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200) zusammengefasst. Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Kinder mit CF ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R betrachtet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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 CF bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^a (Vorgangsnummer 2012-08-15-D-034).	23.07.2012
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) ^a (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-133).	28.07.2014
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) ^b (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200).	16.11.2015
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).	16.11.2015
Kalydeco-Tabletten werden ferner 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-417)	10.10.2018
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) ^b (Nutzenbewertung am 01. September 2019 gestartet).	30.11.2018
<p>a: Die Indikationen für die damaligen Anwendungsgebiete mit den Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034 und 2014-09-01-D-133 wurden inzwischen zusammengefasst und wie folgt formuliert: „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>b: Die Indikation für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde in der Fachinformation mit dem bereits zugelassenen Anwendungsgebieten der Kinder ab 12 Monaten sowie ab 2 Jahren zusammengefasst und wie folgt formuliert: „Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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	
F	Kindern mit CF ab 6 bis <12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.	BSC
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 26. Juni 2019 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2019-B-073) u. a. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) von Ivacaftor (Kalydeco[®]) statt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA BSC als zVT benannt.

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 in der Monotherapie (Kalydeco[®]) zugelassen. Sie qualifizieren daher nicht als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Anders als die kausal wirkenden Medikamente Kalydeco[®], Orkambi[®] und Symkevi[®] dienen alle anderen in der Behandlung der CF eingesetzten Medikamente lediglich 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

spezifische Zulassung für die CF liegt für wenige der eingesetzten Medikamente vor. Zusammenfassend werden diese symptomatischen Ansätze auch als BSC bezeichnet.

Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der derzeit auf dem Markt verfügbaren Medikamente zur Behandlung der CF mit den genannten Mutationen ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet daher BSC.

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)

Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor erfolgt anhand einer nicht randomisierten Studie (VX15-770-124). Hierbei handelt es sich um eine einarmige, zweiteilige, multizentrische, open-label Phase-III-Studie verschiedener Anwendungsgebiete. Die Studie beinhaltet 2 Studienabschnitte mit 2 (Part A) bzw. 1 (Part B) Stratum, die durch die unterschiedlichen Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels definiert sind. Die zwei Dosierungen des Part A (25 mg und 50 mg) resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten; in Part B erhielten alle Patienten 50 mg des zu bewertenden Arzneimittels. Die Studiendauer betrug für Part A 4 Tage plus 10 Tage Follow-up, für Part B 24 Wochen plus 4 Wochen \pm 7 Tage Follow-Up. Für das vorliegende Anwendungsgebiet untersucht die Studie zwei Körpergewichts-basierte Dosis-Strata (25 mg bei Patienten zwischen 5 kg und weniger als 7 kg und 50 mg bei Patienten zwischen 7 kg und weniger als 14 kg) des zu bewertenden Arzneimittels bei Patienten ab 6 bis < 12 Monaten. Diese Daten waren Grundlage für die Zulassungserweiterung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden zusätzlich zu diesen Daten auch klinische Daten älterer Patienten mit der gleichen Mutation herangezogen (siehe Begründung zur Anerkennung eines Zusatznutzens). Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Nachfolgend werden die Ergebnisse zu dieser Studie dargestellt (Tabelle 1-8).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (VX15-770-124)

Endpunkt	Effekt		
Part B			
Morbidität			
Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,36 ± 0,54	
Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,27 ± 1,34	
Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,26 ± 1,30	
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	Anteil	63,6 %	
Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr	MW ± SD (Tage)	26,5 ± 25,8	
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis [95 %-KI]	2 Wochen	1,000 [-; -]
		4 Wochen	0,909 [0,508; 0,987]
		8 Wochen	0,727 [0,371; 0,903]
		12 Wochen	0,636 [0,297; 0,845]
		18 Wochen	0,545 [0,229; 0,780]
		24 Wochen	0,364 [0,112; 0,627]
Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen	Anteil	9,1 %	
Anzahl der Tage mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr	MW ± SD (Tage)	0,6 ± 1,9	
Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis [95 %-KI]	2 Wochen	1,000 [-; -]
		4 Wochen	1,000 [-; -]
		8 Wochen	0,909 [0,508; 0,987]
		12 Wochen	0,909 [0,508; 0,987]
		18 Wochen	0,909 [0,508; 0,987]
		24 Wochen	0,909 [0,508; 0,987]
Veränderung der fäkale Elastase-1 über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [µg/g]	159,3 ± 154,4	
Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – Responderanalyse	Post-Baseline Ergebnisse [µg/g], n (%)	< 50 mmol/l	1 (9,1)
		≥ 50 und ≤ 200 mmol/l	1 (9,1)
		> 200 mmol/l	7 (63,6)
		unbekannt	2 (18,2)
		Gesamt	11 (100,0)
Veränderung des IRT über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [ng/ml]	-406,2 ± 363,3	
Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]	-58,6 ± 16,5	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effekt	
Part A und Part B		
Mortalität^a		
Part A: Anzahl der Todesfälle über 14 Tage	Anteil	0,0 %
Part B: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen	Anteil	0,0 %
Morbidität^a		
Part A: Veränderung der Lipase (Pankreasenzym) über 5 Tage	mittlere Änderung ± SD [U/l]	-264,60 ± 413,26
Part A: Veränderung der Amylase (Pankreasenzym) über 5 Tage	mittlere Änderung ± SD [U/l]	-11,0 ± 17,8
Part B: Veränderung der Lipase (Pankreasenzym) über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [U/l]	-240,91 ± 284,19
Part B: Veränderung der Amylase (Pankreasenzym) über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [U/l]	-21,9 ± 36,1
Sicherheit/Verträglichkeit^a		
Anzahl der Patienten mit UE		
Part A: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage	Anteil	66,7 %
Part B: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	Anteil	90,9 %
Anzahl der Patienten mit SUE		
Part A: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage	Anteil	0,0 %
Part B: Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen	Anteil	27,3 %
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
Part A: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	0,0 %
Part B: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	0,0 %
Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE		
Part A: Anzahl der Patienten mit jeglichem UE (in mindestens einem Dosierungs-Stratum) über 14 Tagen:		
Obstipation	Anteil	16,7 %
Säuglingsspucken	Anteil	16,7 %
Zahnen	Anteil	16,7 %

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Effekt
Erbrechen	Anteil	16,7 %
Husten	Anteil	16,7 %
Nasenverstopfung	Anteil	16,7 %
Rhinorrhoe	Anteil	16,7 %
Nasopharyngitis	Anteil	16,7 %
Schlafstörung	Anteil	16,7 %
Miliaria	Anteil	16,7 %
Part B: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ($\geq 10,5$ % in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen		
Ohreninfektion	Anteil	18,2 %
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	Anteil	18,2 %
Otitis media	Anteil	18,2 %
Tonsillitis	Anteil	18,2 %
Virale Infektion der oberen Atemwege	Anteil	18,2 %
Husten	Anteil	63,6 %
Nasenverstopfung	Anteil	36,4 %
Rhinorrhoe	Anteil	36,4 %
Erbrechen	Anteil	27,3 %
Windeldermatitis	Anteil	18,2 %
Fieber	Anteil	27,3 %
a: Für Part A sind die Ergebnisse der gepoolten Dosierungen dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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	
F	Kinder mit CF ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt über einen Evidenztransfer. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial; RCT) von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC bei älteren Patienten (≥ 6 Jahre) mit CF und den gleichen Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet wird im Rahmen der Schlussfolgerung zum Zusatznutzen diskutiert.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen zu Kindern und Jugendlichen in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert.

Für den angestrebten Evidenztransfer im vorliegenden Anwendungsgebiet betrifft das Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlicher Altersklassen: Patienten im Alter von 6 bis < 12 Monaten und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren.

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Die Kriterien 1 bis 3 zum Transfer der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche bzw. Kinder sind gemäß der Angaben in Modul 4 (Abschnitt 4.4.2) sowie der Angaben in den Abschnitten 1.2 und 1.5 erfüllt. Die Fragestellung bzgl. des Zusatznutzens kann somit beantwortet werden, da sowohl der Wirkmechanismus von Ivacaftor (Kriterium 1) bei Kindern und Erwachsenen identisch ist, das Erscheinungsbild der Erkrankung (Kriterium 2) zwischen Kindern und Erwachsenen vergleichbar ist und die Wirksamkeit und Sicherheit der Studie übertragbar ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Patienten im Alter von 6 bis < 12 Monaten und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor. Somit kann die Evidenz der älteren Population auf die Population im vorliegenden Dossier übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die CF ist eine progressive Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation von Krankheitslast, deren Geschwindigkeit von der zugrundeliegenden Mutation bestimmt ist.

Bereits in einem anderen Nutzenbewertungsverfahren bei einer Indikationserweiterung eines anderen CFTR-Modulators auf eine jüngere Patientenpopulation hatte der G-BA vor Kurzem anerkannt, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie und auf Basis der Studiendaten für die verschiedenen Altersstufen vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des CFTR-Modulators vorliegt. Da auch die vom G-BA festgelegte zVT für die verschiedenen Altersstufen identisch war (BSC), sah der G-BA ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als gegeben und erkannte diesen an (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-432). Da im vorliegenden Nutzendossier die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, wählt der Hersteller auch hier diesen Ansatz und leitet ihn entsprechend her.

Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung sieht der G-BA speziell eine Verlangsamung der Krankheitsprogression als bedeutendes Therapieziel an. Auch empfohlen klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren einen möglichst frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um möglichst irreversible Schäden der chronischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339 und 2019-02-15-D-432).

Bei einem frühen Behandlungsbeginn und einer kontinuierlichen Weiterbehandlung der Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer können die dauerhaften Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamt oder gar verhindert werden. Folglich kann auch hier gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor der Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens so groß sein wird wie bei Kindern mit CF ab 6 Jahren. Untersuchungen von Daten, die über jeweils drei Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden, zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen einem früheren Start der Therapie und dem krankheitsmodifizierenden Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion.

Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, deckt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF und ermöglicht es, frühzeitig nach einer CF-Diagnose im Rahmen des Neugeborenen-Screenings mit einer kausalen CF-Therapie beginnen zu können. Vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast im weiteren Verlauf ist für Ivacaftor ein **beträchtlicher Zusatznutzen** festzustellen. Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen Manifestationen von CF bei und führt so zu einer erhöhten Lebenserwartung und einem verbesserten Gesundheitszustand.

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)

Kinder mit CF im Alter von 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die CF-Symptomatik ist individuell sehr verschieden und unterscheidet sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Patienten mit CF leiden häufig an einer schweren multiplen und progredienten Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert. Als genetische Erkrankung manifestiert sich die CF sehr früh, entsprechende Schäden sind bereits in utero aufzufinden. Folglich ist der Nutzen einer ursächlichen Behandlung umso größer, je früher der Therapiebeginn stattfindet. Daher besteht auch bei Kindern mit CF ab 6 Monaten bereits ein hoher medizinischer Bedarf an medikamentösen Therapien, die kausal in die Pathogenese dieser genetischen Erkrankung eingreifen.

Bisher stehen in der hier relevanten Patientenpopulation lediglich symptomatische Therapien zur Verfügung. Mit Ivacaftor ist erstmals eine kausale CF-Therapie für Kinder ab 6 bis <12 Monaten mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen zugelassen. Durch Ivacaftor wird die Offenwahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransportes, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch eine symptomatische Therapie hinaus profitiert. Somit adressiert Ivacaftor den therapeutischen Bedarf, CF-Patienten nach Diagnostizierung durch das Neugeborenen-Screening möglichst frühzeitig bestmöglich therapieren zu können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
F	Kinder mit CF ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	2
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
F	Kinder mit CF ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Kinder mit CF ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	beträchtlich	2
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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		
F	Kinder mit CF ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	262.263,67 bis 262.282,34	524.527,35 bis 524.564,69
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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
524.527,35 bis 524.564,69
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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			
F	Kinder mit CF ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Kinder mit CF ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	262.263,67 bis 262.282,34	524.527,35 bis 524.564,69
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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
524.527,35 bis 524.564,69
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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				
F	Kinder mit CF ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC	Kinder mit CF ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	patientenindividuell unterschiedlich	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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)

Vertex verfügt über ein funktionierendes Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich im Risk-Management-Plan (RMP) bezüglich der angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation Kalydeco[®]-Granulat zu berücksichtigen:

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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 indizierten Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1).

Dosierung

Säuglinge ab 6 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 1-17 zu behandeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 12 Monaten

Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
≥ 5 kg bis < 7 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
≥ 7 kg bis < 14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
≥ 14 kg bis < 25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco-Tabletten	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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.

Gleichzeitige Anwendung mit Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis auf einen Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) zweimal wöchentlich zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen.

*Besondere Patientengruppen**Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Vorsicht wird geraten bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Eingeschränkte Leberfunktion***

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von einem Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und unverzüglich vollständig zu verzehren. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Wird die Mischung nicht sofort eingenommen, ist sie nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen. Unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Einnahme ist eine fetthaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit zu verzehren.

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

Gegenanzeigen

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