

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Ivacaftor (Kalydeco®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.06.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
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 .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	17

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Klassifikation der CFTR-Genmutationen .....	7
Tabelle 2-4: Wirkung von Ivacaftor auf den Chloridtransport bei verschiedenen CFTR-Gating-Mutationen in vitro .....	9
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Strukturformel von Ivacaftor .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CL/F	scheinbare Clearance (Apparent Clearance)
C <sub>max</sub>	Maximal gemessene Konzentration
CYP3A	Cytochrom P450 3A
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
kg	Kilogramm
l	Liter
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6)
mg	Milligramm
MW	Mittelwert
NH	Aminogruppe
O	Sauerstoff
OH	Hydroxid
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (Standard Error of the Mean)
t <sub>max</sub>	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Ivacaftor
<b>Handelsname:</b>	Kalydeco®
<b>ATC-Code:</b>	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
16150701	EU/1/12/782/006	25 mg	56 Beutel Granulat
11195260	EU/1/12/782/003	50 mg	56 Beutel Granulat
11195277	EU/1/12/782/004	75 mg	56 Beutel Granulat
14281439	EU/1/12/782/001	150 mg	28 Tabletten
9921463	EU/1/12/782/002	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.

Die zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) beruht auf einem Defekt des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Proteins, einem epithelialen transmembranen Ionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, der Bauchspeicheldrüse sowie vielen weiteren Organen exprimiert wird und für den Transport von Chlorid- und Bicarbonationen wichtig ist. Durch einen Gendefekt ist der Kanal nicht mehr ausreichend vorhanden oder in der Lage, Chlorid- und Bicarbonationen aus der Zelle abzugeben, sodass sich in der Lunge mangels osmotischer Wasseraufnahme aus dem Gewebe ein zäher Bronchialschleim bildet, der nicht abtransportiert werden kann. Dadurch kommt es einerseits zu obstruktiven Lungenkomplikationen und andererseits sind CF-Patienten äußerst anfällig für akute und chronische Lungeninfektionen [1], wodurch es zu progredienter Lungengewebschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

CF ist jedoch nicht auf pathologische Veränderungen der Lunge beschränkt, es handelt sich vielmehr um eine schwere Multiorganerkrankung, die u. a. häufig mit einer Pankreas-Dysfunktion, Lebererkrankung mit dem Risiko des Fortschreitens zur Leberzirrhose, Darm-Funktionsstörungen und erhöhter Elektrolyt-Konzentration im Schweiß einhergeht. Darüber hinaus sind fast alle männlichen CF-Patienten unfruchtbar. Dabei ist das Ausmaß der Funktionseinschränkung der betroffenen Organsysteme abhängig von der vorliegenden Mutation im CFTR-Gen [2].

Insgesamt sind bis heute 2.089 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt [3]. Davon werden derzeit 352 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft [4], die in sechs

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verschiedenen Mutationsklassen, auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Protein-Produktion und -Funktion, zusammengefasst werden [5-7]. Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein vollständiges Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein in die Zellmembran. Bei Mutationen der Klasse III - auch Gating-Mutationen genannt - ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Bei Mutationen der Klasse IV ist die Leitfähigkeit des Ionenkanals beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Für Klassifikationssysteme, die fünf Klassen beschreiben, sind die Klassen V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit schwereren bzw. früheren, die Klassen IV-VI mit mildereren bzw. späteren Krankheitsmanifestationen assoziiert [5]. In

Tabelle 2-3 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 2-3: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

Art des Mangels	Mutationsklasse (Mutations-Beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der <b>Menge</b> der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	<b>I</b> (R553X, G542X, 1717-1G→A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, Chloridtransport findet nicht statt
	<b>II</b> (F508del, N1303K, I507del)	CFTR-Protein wird nicht korrekt verarbeitet und transportiert	wenig oder kein CFTR-Protein gelangt an die Zelloberfläche, Chloridtransport ist gestört
	<b>V</b> (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
	<b>VI</b> (4326delTC, 4279insA)	verringerte Stabilität des CFTR-Proteins	das gebildete CFTR-Protein ist instabil und wird an der Zelloberfläche zu schnell abgebaut
Veränderung der <b>Funktion</b> der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	<b>III</b> (G551D, G551S)	gestörte Regulation und Aktivierung des CFTR-Ionenkanals	Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, Chlorid kann nicht korrekt transportiert werden
	<b>IV</b> (R347H, R117H, R334W)	gestörte Ionenleitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	Chloridtransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [6, 8]			



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 [9]. 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 [6].

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

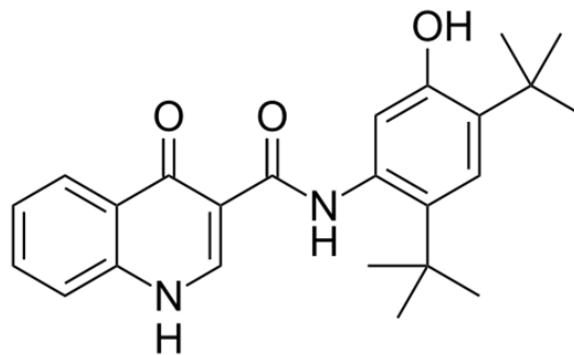


Abbildung 2-1: Strukturformel von Ivacaftor

Quelle: [10]

Ivacaftor ist ein sogenannter CFTR-Potentiator und als solcher erhöht er die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins [11]. Ivacaftor erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der CFTR-Proteinkanal im geöffneten Zustand vorliegt. Dadurch wird der Transport von Chloridionen verbessert (Potentiatoreffekt) [11, 12]. 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 Zehnfache gegenüber dem Ausgangswert erhöhte [13]. Tabelle 2-4 zeigt den Effekt von Ivacaftor auf den Chloridtransport bei verschiedenen Mutationen im CFTR-Gen [13].

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

Mutation	CFTR-vermittelter Chloridtransport				
	Ausgangswert (% des Normwertes <sup>a</sup> )		Mit Ivacaftor (% des Normwertes <sup>a</sup> )		Vielfaches über dem Ausgangswert
	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: [13]

Zudem konnte speziell für CFTR mit R117H-Mutation gezeigt werden, dass die Zugabe von Ivacaftor in vitro die Offenwahrscheinlichkeit des Chloridionenkanals von 22 % auf 42 % des Normalwertes erhöhte. Die Zunahme der Offenwahrscheinlichkeit war auf eine Zunahme der Häufigkeit der Kanalöffnung und eine verringerte Schließdauer zurückzuführen. Die Dauer der Kanalöffnung und der Leitwert wurden nicht erhöht [14].

Ivacaftor ist als Tablette und als Granulat verfügbar [11, 15]. Im Folgenden werden Auszüge aus der jeweiligen Fachinformation dargestellt.

**Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat [11]*****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 % KI) 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  $C_{\max}$ . 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 Ivacaftor alle 12 Stunden über 7 Tage an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert ( $\pm$ SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen 353 (122) l.

***Biotransformation***

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.

***Elimination***

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 (CL/F) von Ivacaftor war bei gesunden Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Der CL/F-Mittelwert ( $\pm$ SD) für eine Einzeldosis von 150 mg bei gesunden Probanden betrug 17,3 (8,4) l/h.

**Ivacaftor (Kalydeco®) als Tablette [15]****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 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)  $t_{max}$  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 % KI) 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  $C_{max}$ . 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 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.

**Biotransformation:**

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 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.

**Elimination**

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 (CL/F) von Ivacaftor war bei gesunden Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Der CL/F-Mittelwert ( $\pm$ SD) für eine Einzeldosis von 150 mg bei gesunden Probanden betrug 17,3 (8,4) l/h.

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 scheinbare Clearance 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.

### **Abgrenzung von Ivacaftor zu anderen in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln**

CF ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit chronischen Symptomen, die bis heute mit keinem bestehenden Therapieansatz heilbar ist.

Unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation stehen für Patienten mit CF in Deutschland verschiedene medikamentöse Optionen für eine patientenindividuellen Behandlung zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care, BSC) zur Verfügung. Diese umfassen Wirkstoffe zur antibiotischen Therapie pulmonaler Infektionen, die Sekretverflüssigung, die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz und die Ernährungstherapie.

Die symptomatische Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, richtet sich aber nicht gegen die Ursache der CF. Mukolytische Medikamente verringern die Viskosität (Zähigkeit) des Bronchialsekrets. Bronchodilatoren erweitern die Atemwege und entzündungshemmende Präparate helfen bei der Therapie von CF-Patienten mit Asthma. Die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (3-7 % Natriumchlorid, NaCl) löst den Schleim in den unteren Atemwegen. Bei vielen der an CF leidenden Patienten besteht zudem eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Zudem wird Untergewicht oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden dauerhaft angewendet.

Im Gegensatz zu den symptomatischen Behandlungsansätzen setzt Ivacaftor direkt an der Ursache der Erkrankung an. Ivacaftor ist ein sogenannter CFTR-Potentiator und als solcher erhöht er die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins [11, 15]. Die Behandlung ist somit nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert vielmehr direkt die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. Dennoch bewirkt diese krankheitsmodifizierende, kausale Form der Behandlung keine Heilung der CF und bedarf ebenfalls einer lebenslangen Anwendung, die durch die individuelle symptomatische Therapie ergänzt wird.

## 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	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>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 R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>	ja	09.06.2020	G
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report zu Kalydeco<sup>®</sup>-Granulat und -Tabletten [16]
- Fachinformation zu Kalydeco<sup>®</sup>-Granulat und -Tabletten [11, 15]

## 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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) <sup>a</sup> (Vorgangsnummer 2012-08-15-D-034 bzw. 2019-09-01-D-431).	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) <sup>a</sup> (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-133 133 bzw. 2019-09-01-D-431).	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) <sup>b</sup> (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200 bzw. 2019-09-01-D-431).	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 bzw. 2019-09-01-D-431).	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 bzw. 2019-09-01-D-477 und 2019-09-01-D-476).	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) <sup>b</sup> (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-481 bzw. 2019-09-01-D-431).	30.11.2018

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 bis < 12 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) (Vorgangsnummer 2019-12-15-D-500)	09.12.2019
Kalydeco-Tabletten: Wortlaut der Fachinformation befindet sich im laufenden Zulassungsprozess.	laufend
<p>a: Die Indikationen für die damaligen Anwendungsgebiete mit den Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034, 2014-09-01-D-133, 2015-12-15-D-200 und 2019-09-01-D-431 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 Indikationen für die damaligen Anwendungsgebiete mit den Vorgangsnummern 2015-12-15-D-200, 2019-09-01-D-481, 2019-09-01-D-431 und 2019-12-15-D-500 wurden inzwischen 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> <p>Quellen: [11, 15]</p>	

*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.*

- European Public Assessment Report (EPAR) zu Kalydeco®-Granulat und -Tabletten sowie Symkevi® [17-24]
- Fachinformationen zu Kalydeco®-Granulat und -Tabletten sowie Symkevi® [11, 15, 25]



### **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<sup>®</sup>-Tabletten und -Granulat entnommen [11, 15].

#### **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<sup>®</sup>-Tabletten sowie zu -Granulat herangezogen [11, 15].

#### **Für Abschnitte 2.2.1 und 2.2.2:**

Die Angaben entstammen den Fachinformationen und den Assessment Reports zu Kalydeco<sup>®</sup>-Tabletten und -Granulat sowie zu Symkevi<sup>®</sup> [11, 15, 17-25].

## 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. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
2. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMDB). CFMDB Statistics. 2020. Verfügbar unter: <http://genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 18.05.2020]
4. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). List of current CFTR2 variants. Stand: 10.01. 2020. Verfügbar unter: [https://cftr2.org/mutations\\_history](https://cftr2.org/mutations_history). [Zugriff am: 18.05.2020]
5. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
6. 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.
7. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67:117-33.
8. 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.
9. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl<sup>-</sup> channels with altered pore properties. *Nature.* 1993;362:160-4.
10. Pharmazeutische Zeitung. Arzneistoffe - Ivacaftor|Kalydeco™|28|2012. Stand: 26.02. 2020. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2012/ivacaftorkalydeco8482282012/>. [Zugriff am: 19.05.2020]
11. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. 2020.
12. 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;106:18825-30.
13. 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.
14. Van Goor F, Huang T, Powe A, Burton B, Young T, Negulescu P. WS06.2 R117H-CFTR has a defect in channel gating activity that can be potentiated by ivacaftor. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2015;14:S11.
15. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. 2020.
16. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0082. 2020.
17. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No.: EMEA/H/C/002494//0000. 2012.
18. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0009. 2014.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0027. 2015.
20. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0034/G. 2015.
21. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0063/G. 2018.
22. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069. 2018.
23. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0075/G. 2019.
24. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/004682/0000. 2018.
25. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022232>. [Zugriff am: 12.05.2020]