

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: <i>CFTR</i> -Mutationen mit einer Restfunktion (RF)	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Strukturformel von Tezacaftor	8
Abbildung 2-2: Strukturformel von Ivacaftor	9
Abbildung 2-3: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Tezacaftor/Ivacaftor-Kombinationstherapie (eigene Darstellung).....	9
Abbildung 2-4: Wirkmechanismus der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (eigene Darstellung)	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	Zystische Fibrose (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CYP3A4	<i>Cytochrome P450 3A4</i>
eCTD	<i>Electronic Common Technical Document</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
HBE	Humane bronchiale Epithelzellen
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
F508del/RF	Heterozygot für die <i>F508del</i> -Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen: <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T</i>
NaCl	Natriumchlorid
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
RF	<i>Residual Function</i>

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 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:	Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor)
Handelsname:	Symkevi®
ATC-Code:	R07AX31

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
14281445	EU/1/18/1306/001	Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg	28 Filmtabletten

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 (*cystic fibrosis*, CF) 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, so dass 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 Multi-Organ-Erkrankung, 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 2.075 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (3). Davon werden derzeit 352 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft (4), die in 6 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Klassifikationssysteme, die 5 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).

Die häufigste CFTR-Mutation ist eine Deletionsmutation, die zu einem Verlust von Phenylalanin an der Position 508 des Wildtyp-Proteins führt (F508del). Infolgedessen kommt es vor allem zu einer starken Reduktion der Anzahl an CFTR-Proteinen, die an die Zelloberfläche transportiert werden (8). Diese resultiert aus den vielfältigen Defekten, die durch die F508del-Mutation verursacht werden. Neben einer fehlerhaften Proteinfaltung und zellulären Prozessierung (Klasse II) kommt es auch zu einer Verringerung der Stabilität (Klasse IV). Darüber hinaus ist die Öffnungswahrscheinlichkeit (Gating, Klasse III) der ohnehin geringen Menge der CFTR-Proteinkanäle, die in die Zellmembran gelangt, verringert (9, 10).

Mutationen mit einer sogenannten *Restfunktion* (residual function, RF) sind laut Studienprotokoll der Studie VX14-661-108 (Zulassungsstudie für das vorliegende Anwendungsgebiet B) definiert als Mutationen, die a) eine Restfunktion des CFTR-Proteins auf Basis phänotypischer Kriterien auf Populationsebene vermuten lassen, also eine - im Vergleich zu Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation (hF508del) sind - weniger stark erhöhte Schweißchloridkonzentration (< 86 mmol/L) und eine geringere Prävalenz einer Pankreasinsuffizienz (≤ 50 %) aufweisen und b) in vitro ein Ansprechen auf Ivacaftor zeigten (11). Anhand dieser Kriterien wurden insgesamt 25 verschiedene Mutationen identifiziert, deren Träger (wenn die Mutation heterozygot mit der F508del Mutation vorlag) in die Studie eingeschlossen werden konnten (11). Da diese Mutationen insgesamt selten sind, konnten nicht alle der 25 möglichen Mutationen in die Studie eingeschlossen werden. Insgesamt bilden 14 der 25 möglichen Mutationen das Anwendungsgebiet B (11).

Von der Indikation sind die in Tabelle 2-3 aufgeführten 14 Mutationen umfasst, sofern auf dem zweiten Allel eine F508del-Mutation vorliegt (12).

Tabelle 2-3: CFTR-Mutationen mit einer Restfunktion (RF)

P67L	D579G	D1152H
R117C	711+3A→G	2789+5G→A
L206W	S945L	3272-26A→G
R352Q	S977F	3849+10kbC→T
A455E	R1070W	

Die von der Zulassung umfassten 14 RF-Mutationen fallen in die Klassen IV-VI. Es ist also entweder die Leitfähigkeit des Chloridionenkanals beeinträchtigt (Klasse IV) oder die Menge des CFTR-Proteins reduziert – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI) der CFTR-Proteine (13–15). Die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Krankheitsmanifestation erfolgt häufig später, ist dann jedoch nicht notwendigerweise weniger schwerwiegend als bei Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation (16).

CFTR-Modulatoren gehören zu einer neuen pharmakologischen Klasse von Wirkstoffen, die sich spezifisch gegen den durch die vorliegende Mutation im CFTR-Gen verursachten Defekt des CFTR-Proteins richten und somit direkt gegen die Ursache der zystischen Fibrose wirken. Es handelt sich um kleine Moleküle mit einer hohen Bioverfügbarkeit, die direkt an den CFTR-Proteinen ansetzen und deren Struktur oder Funktion verändern. Es werden zwei Formen von CFTR-Modulatoren unterschieden:

- *CFTR-Korrektoren* (Lumacaftor, Tezacaftor) erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran, indem sie die zelluläre Faltung und Prozessierung fehlerhafter CFTR-Proteine korrigieren und deren Stabilität und den Transport zur Zelloberfläche verbessern (9).
- *CFTR-Potentioren* (Ivacaftor) verbessern die Funktion der CFTR-Proteine in der Zellmembran. Ivacaftor erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal im geöffneten Zustand vorliegt und verbessert dadurch den Transport von Chloridionen (17).

Chemische Eigenschaften von Tezacaftor und Ivacaftor:

Das Medikament Symkevi® ist eine Festkombination der Wirkstoffe Tezacaftor (VX-661) und Ivacaftor (VX-770), welches in Kombination mit Ivacaftor-Monotherapie gegeben wird.

Tezacaftor (TEZ, Strukturformel siehe Abbildung 2-1) ist ein selektiver CFTR-Korrektor, der spezifisch die Faltung und Prozessierung der durch eine F508del-Mutation defekten CFTR-Proteine korrigiert und somit deren Anzahl in der Zellmembran erhöht (18). Ebenso verbessert Tezacaftor auch die Faltung und Prozessierung etlicher RF-Mutationen, was auch bei diesen Mutationen zu einer Erhöhung der Anzahl der in der Membran befindlichen Proteine führt (19).

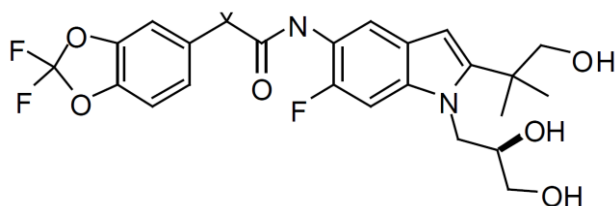


Abbildung 2-1: Strukturformel von Tezacaftor

Ivacaftor (IVA, Strukturformel siehe Abbildung 2-2) verbessert die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle. Der Wirkstoff verlängert die Dauer der Öffnung des durch Phosphorylierung aktivierten Kanals, wodurch die Öffnungswahrscheinlichkeit des Ionenkanals und die Chloridausscheidung aus den Zellen erhöht wird (17, 20). Der genaue molekulare Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

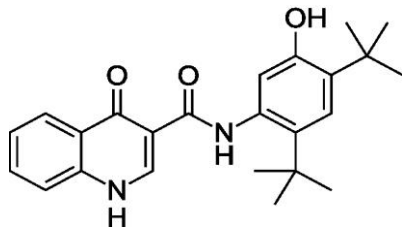


Abbildung 2-2: Strukturformel von Ivacaftor

Wirkmechanismus der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor

Obwohl Tezacaftor die Anzahl der verfügbaren CFTR-Proteinkanäle in der Zellmembran erhöht, sind diese aufgrund der F508del-Mutation nicht vollumfänglich funktionsfähig. Daher wäre eine Monotherapie mit einem CFTR-Korrektor allein ineffektiv. Für eine umfassende Wirksamkeit muss daher die Funktion der in der Zellmembran verfügbaren CFTR-Proteinkanäle durch einen CFTR-Potentiator verbessert werden (Abbildung 2-3).

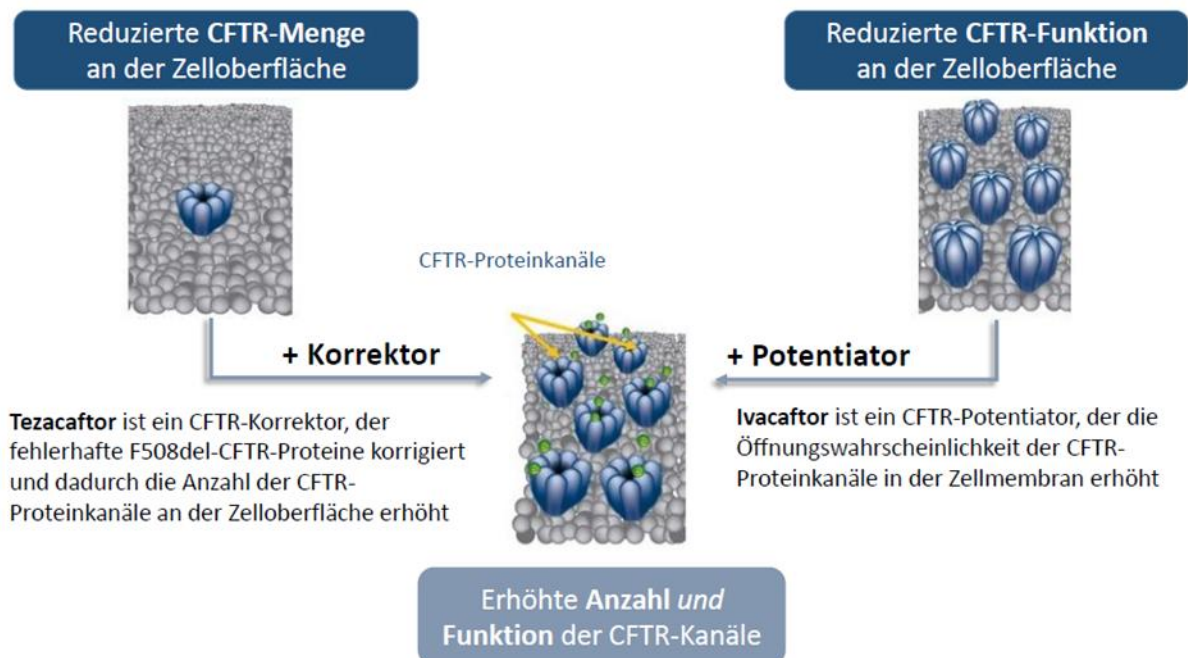


Abbildung 2-3: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Tezacaftor/Ivacaftor-Kombinationstherapie (eigene Darstellung)

Die gleichzeitige Behandlung von humanen bronchialen Epithelzellen (HBE) mit mindestens einer F508del-Mutation mit Tezacaftor und Ivacaftor führte *in vitro* zu einem größeren Anstieg des Chloridionentransports als die Behandlung mit entweder nur Tezacaftor oder nur Ivacaftor (19). Das zeigt, dass die Kombination von Tezacaftor und Ivacaftor wirksamer für die Behandlung der F508del-Mutation ist als jeder der beiden Wirkstoffe allein. Somit stellt Tezacaftor/Ivacaftor eine neue bzw. die erste kausale Behandlungsoption für Patienten mit CF dar,

- die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del),

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- die heterozygot bezüglich der F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der 14 ausgewiesenen Restfunktions- Mutationen haben (F508del/RF). (12)

Das wirkungsvolle Zusammenspiel von Tezacaftor und Ivacaftor (Abbildung 2-4) wurde in einer klinischen Phase 2 Studie bei diesen Patienten nachgewiesen und resultierte in einer verbesserten Lungenfunktion sowie einer Reduktion der Schweißchloridkonzentration. (21)

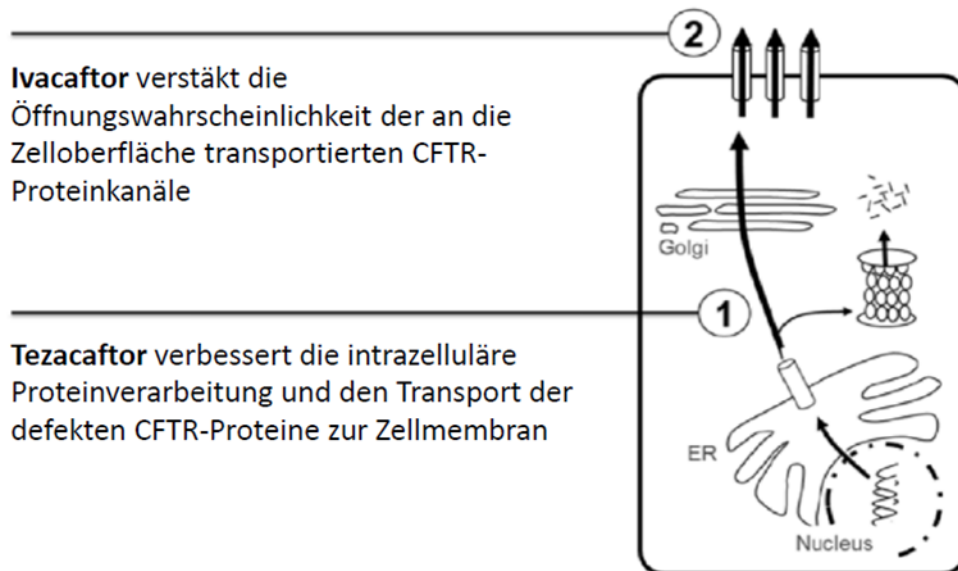


Abbildung 2-4: Wirkmechanismus der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (eigene Darstellung)

Das Wirkprinzip der Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) entspricht dem der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombinationstherapie (Orkambi[®]), bei der ebenfalls ein CFTR-Korrektor und ein CFTR-Potentiator zusammen zur Behandlung von Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation eingesetzt werden. Gegenüber der alleinigen symptomatischen Therapie wurde der zusätzlichen Therapie mit Orkambi[®] bei diesen Patienten vom G-BA bereits ein beträchtlicher Zusatznutzen zuerkannt (22).

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie aus Tezacaftor und Ivacaftor wurde in zwei klinischen Phase 3 Studien bei Patienten mit CF, die 1) homozygot für die F508del-CFTR-Mutation sind oder 2) heterozygot für die F508del-CFTR-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der 14 ausgewiesenen Restfunktions-Mutation haben (F508del/RF), bestätigt (23, 24).

Abgrenzung von Tezacaftor/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 % 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 Tezacaftor/Ivacaftor (mit dem Einnahmemodus Tezacaftor/Ivacaftor als Festkombination (morgens) und Ivacaftor (abends)) bei Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (hF508del) oder heterozygoten F508del-Mutation und einer Restfunktions-Mutation (F508del/RF) auf dem zweiten Allel im CFTR-Gen direkt an der Ursache der Erkrankung an. Die Behandlung ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert direkt die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals.

Für Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers), ist mit Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) nach Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) eine weitere kausale Therapie verfügbar. Das Wirkprinzip von Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) entspricht vom Konzept dem von Lumacaftor/Ivacaftor: der Kombination eines CFTR-Korrektors (Tezacaftor bzw. Lumacaftor) mit einem CFTR-Potentiator (Ivacaftor). Im Vergleich zu Lumacaftor hat Tezacaftor vorteilhafte Pharmakokinetik-Parameter (PK-Parameter) nachgewiesen, die auf eine verbesserte Verfügbarkeit in der Lunge hinweisen. Darüber hinaus führt Tezacaftor, im Gegensatz zu Lumacaftor, nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen (18). Zudem ist das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil verbessert, wie in den Zulassungsstudien bzw. der Phase 3b Studie VX16-661-114 gezeigt (23, 24).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Für Patienten mit einer F508del/RF-Mutation (Anwendungsgebiet B des Nutzendossiers) steht mit Tezacaftor/Ivacaftor erstmals eine kausale für diese Patientenpopulation zugelassene Therapie zur Verfügung. Diese Teilindikation umfasst 14 CFTR-Mutationen mit einer Restfunktion, falls auf dem zweiten Allel eine F508del-Mutation vorliegt (Tabelle 2-3) (12).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation sind (hF508del).	ja	31.10.2018	A
Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die <i>F508del</i> -Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: <i>P67L</i> , <i>R117C</i> , <i>L206W</i> , <i>R352Q</i> , <i>A455E</i> , <i>D579G</i> , <i>711+3A→G</i> , <i>S945L</i> , <i>S977F</i> , <i>R1070W</i> , <i>D1152H</i> , <i>2789+5G→A</i> , <i>3272-26A→G</i> und <i>3849+10kbC→T</i> (F508del/RF).	ja	31.10.2018	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Symkevi[®] (12).

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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für Abschnitt 2.1.1:

Der ATC-Code wurde der Fachinformation von Symkevi® entnommen (12).

Für Abschnitt 2.1.2:

Sämtliche Informationen zum Wirkmechanismus von Symkevi® entstammen Abschnitt 2.5 des Zulassungsantrages für Symkevi® an die EMA (eCTD 2.5 *clinical overview*) und der Fachinformation von Symkevi® (12, 25).

Für Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2:

Die Angaben entstammen der Fachinformation zu Symkevi® (12).

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 2007. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine*; 58:157–70.
2. O'Sullivan BP, Freedman SD 2009. Cystic fibrosis. *Lancet*; 373(9678):1891–904.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database 2019. CFMDB Statistics. Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> abgerufen am: 23.01.2020.
4. The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2) 2020. List of current CFTR2 variants. Verfügbar unter: https://cftr2.org/mutations_history abgerufen am: 23.01.2020.
5. Elborn JS 2016. Cystic fibrosis. *Lancet*; 388(10059):2519–31.
6. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN 2014. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *The international journal of biochemistry & cell biology*; 52:47–57.
7. Zielenski J 2000. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*; 67(2):117–33.
8. Dalemans W, Barbry P, Champigny G, Jallat S, Dott K, Dreyer D et al. 1991. Altered chloride ion channel kinetics associated with the delta F508 cystic fibrosis mutation. *Nature*; 354(6354):526–8.
9. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Stack JH, Straley KS et al. 2011. 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*; 108(46):18843–8.
10. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW et al. 2016. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*; 27(3):424–33.
11. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2016. Clinical Study Protocol, Vertex Study Number VX14-661-108, Version 3.0.
12. European Medicines Agency 2020. Assessment Report for Symkevi®(EPAR): Product Information Anhänge I-III. Stand Januar 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf abgerufen am: 03.04.2020.

13. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A et al. 1994. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *The New England journal of medicine*; 331(15):974–80.
14. Sheppard DN, Ostedgaard LS, Winter MC, Welsh MJ 1995. Mechanism of dysfunction of two nucleotide binding domain mutations in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator that are associated with pancreatic sufficiency. *EMBO J*; 14(5):876–83.
15. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ 1993. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature*; 362(6416):160–4.
16. Castellani C, Cuppens H, Macek, M., Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al. 2008. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 7(3):179–96.
17. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Cao D, Neuberger T et al. 2009. 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*; 106(44):18825–30.
18. van Goor F, Grootenhuis P, Hadida S, Burton B, Young T, Selkirk J et al. 2016. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661. *Pediatr. Pulmonol.*; 51(S274).
19. van Goor F, Grootenhuis P, Hadidda S, Burton B, Young T, Selkirk J et al. 2016. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661. 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando.
20. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD 2008. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*; (3):91–120.
21. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E et al. 2017. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf abgerufen am: 23.01.2020.

23. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E et al. 2017. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*; 377(21):2024–35.
24. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent, C. K., Moeller A, Simard C et al. 2017. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *The New England journal of medicine*; 377(21):2013–23.
25. Vertex Pharmaceuticals 2017. Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor) - Clinical Overview, eCTD Section 2.5.