

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: 26.08.2020

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	14
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: Konstellation der mutierten CFTR-Allele und deren Ansprechen auf einen CFTR-Modulator je Anwendungsgebiet.....	10
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

	Seite
Abbildung 2-1: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Kombinationstherapie	8
Abbildung 2-2: Strukturformel von Ivacaftor	9
Abbildung 2-3: Strukturformel von Tezacaftor	9
Abbildung 2-4: Strukturformel von Elexacaftor	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CF	zystische Fibrose (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ELX	Elexacaftor
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IVA	Ivacaftor
MF	Minimalfunktion (<i>minimal function</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
TEZ	Tezacaftor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor – in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)
Handelsname:	Kalydeco®
ATC-Code:	R07AX02

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14281439	EU/1/12/782/005	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 Mukoviszidose oder zystische Fibrose (engl. *Cystic Fibrosis*, CF) ist eine seltene autosomal-rezessive progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind (1). Die Zahl der Erkrankten in Deutschland wird mit ungefähr 6.300 angegeben (2). Die F508del-Mutation ist in Deutschland mit einer Allel-Häufigkeit von ca. 67 % unter allen CF-Patienten dominierend (2); ähnliche quantitative Verhältnisse gelten auch weltweit (3). In Deutschland (sowie ebenfalls in Nord- und Mitteleuropa) sind daher ca. die Hälfte aller CF-Patienten homozygot für die F508del-Mutation (hF508del), während generell die Prävalenz und Mutationsverteilung von CF nach geografischem Standort und ethnischer Herkunft variiert (4).

Die 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 Bikarbonat-Ionen wichtig ist. Durch einen Gendefekt ist der Kanal nicht mehr ausreichend vorhanden oder in der Lage, Chlorid-Ionen aus der Zelle abzugeben, so dass sich, mangels osmotischer Wasseraufnahme aus dem Gewebe, ein zäher Schleim bildet, der nicht abtransportiert werden kann. In der Lunge führt der zähe Bronchialschleim bspw. zu obstruktiven Lungenkomplikationen. CF-Patienten sind daher äußerst anfällig für akute und chronische Lungeninfektionen (5), wodurch es zu progredienter Lungengewebsschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

CF ist jedoch nicht auf pathologische Veränderungen der Lunge beschränkt. Es handelt sich vielmehr um eine schwere, progrediente Multi-Organ-Erkrankung, die sich häufig in einer Pankreas-Dysfunktion, Lebererkrankung mit dem Risiko des Fortschreitens zur Leberzirrhose, Darm-Funktionsstörungen und erhöhter Elektrolyt-Konzentration im Schweiß manifestiert. 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 (6).

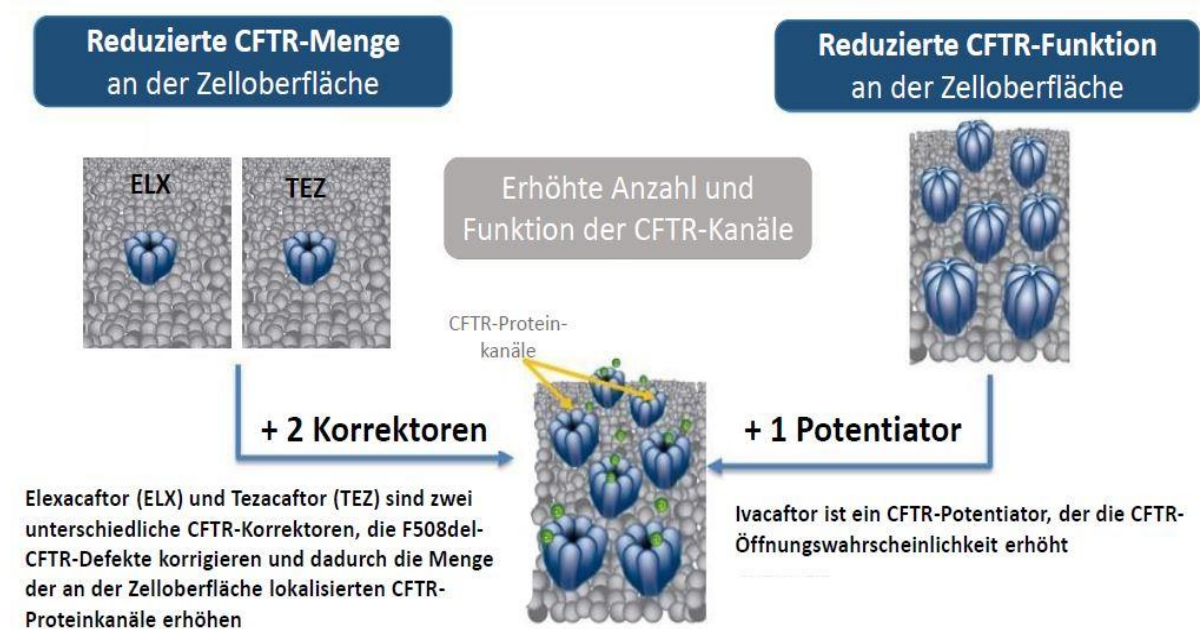
Insgesamt sind heute 2.088 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (7), von denen jedoch nicht alle krankheitsverursachend sind. Die 352 aktuell in der CFTR2-Datenbank als krankheitsverursachend eingestuften Mutationen (3) können auf Basis ihrer Wirkung auf die

CFTR-Protein-Produktion und -Funktion in sechs verschiedene Mutationsklassen zusammengefasst werden (8-10). 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 an die Zelloberfläche. Mutationen der Klasse III werden auch *Gating*-Mutationen genannt; hier ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV 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 Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit schwereren, die Klassen IV-VI mit mildereren Krankheitsverläufen assoziiert (8).

Mit der Kombinationstherapie bestehend aus Ivacaftor (IVA) und aus der Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Kaftrio®) deckt Vertex den hohen therapeutischen Bedarf für einen Großteil der Patienten mit CF: Es wird damit entweder eine mit weiteren Vorteilen versehene oder für Patienten mit einer Minimalfunktions-Mutation (*minimal function mutation*, MF) erstmals eine kausale CFTR-Modulatortherapie zur Verfügung gestellt. Dafür wird der neue CF-Korrektor Elexacaftor (VX-445, ELX) mit dem bereits zugelassenen Kombinationsarzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi® (11)) zu einer Tripel-Festkombination kombiniert, wobei die zusätzliche abendliche Gabe des hier zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor (Kalydeco®) bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Bestandteil des Therapieregimes Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) ist (12).

Das Wirkprinzip der Festkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX, Kaftrio®) ähnelt durch die Kombination von CFTR-Korrektoren mit einem CFTR-Potentiator prinzipiell dem von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) und Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®). In der neuen Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX sind erstmalig zwei CFTR-Korrektoren (Elexacaftor und Tezacaftor) mit einem CFTR-Potentiator (Ivacaftor) kombiniert worden. CFTR-Korrektoren beeinflussen die intrazelluläre Proteinfaltung und den -transport, sodass das fehlerhafte CFTR-Protein korrekt im Zielort eingebaut werden kann – und erhöhen somit die Anzahl funktionsfähiger CFTR-Proteine auf der Zelloberfläche. CFTR-Potentioren verbessern die Funktion der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine mittels Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit, sodass mehr Anionen den Kanal nach außen passieren können (siehe Abbildung 2-1). Der kombinierte Effekt dieser drei Wirkstoffe verbessert dadurch also insgesamt die Aktivität der CFTR-Ionenkanalproteine wesentlich.

Abbildung 2-1: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Kombinationstherapie



Quelle: eigene Darstellung

Elexacaftor ist - wie Tezacaftor - ein selektiver CFTR-Korrektor, der spezifisch die Faltung und Prozessierung der durch eine F508del-Mutation defekten CFTR-Proteine so beeinflusst, dass das fehlerhafte Protein nicht vorzeitig in der Zelle von der „Qualitätskontrolle“ abgebaut wird sondern dass es am Zielort korrekt eingebaut wird. Somit wird deren funktionsfähige Anzahl in der Zellmembran erhöht. Die Bindung an das CFTR-Protein erfolgt für ELX und TEZ jeweils an einer anderen Stelle, wodurch die Rationale der Kombination gegeben ist. Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* wird so eine deutlich erhöhte Wirksamkeit erreicht.

Ivacaftor 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 (13, 14).

In den nachfolgenden Abbildungen werden die Strukturformeln für die drei Wirkstoffe der Kombination dargestellt: Ivacaftor (Abbildung 2-2), Tezacaftor (Abbildung 2-3) und Elexacaftor (Abbildung 2-4).

Abbildung 2-2: Strukturformel von Ivacaftor

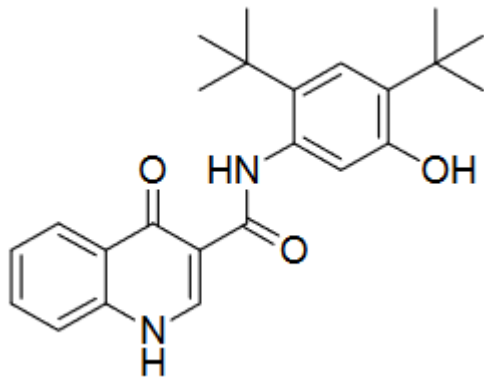


Abbildung 2-3: Strukturformel von Tezacaftor

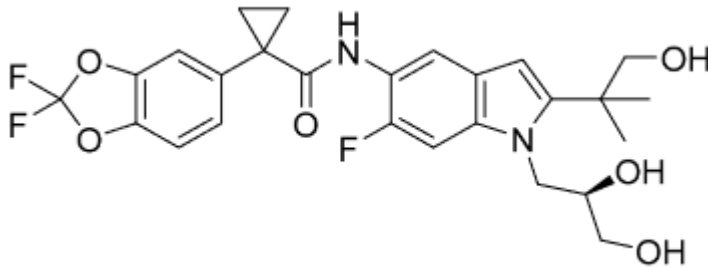
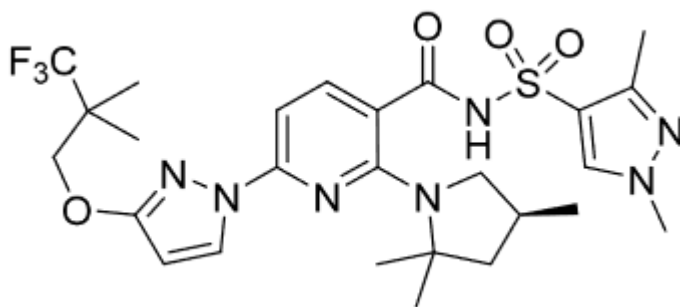


Abbildung 2-4: Strukturformel von Elexacaftor



IVA (zuzüglich der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX) ist zugelassen für alle Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen (12).

Das Vorliegen (mindestens) einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen ist damit die ausschlaggebende Charakteristik dieser CF-Patienten und auch grundsätzlich für die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirksamkeit des CFTR-Modulators IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) verantwortlich, da die F508del-Mutation auf diesen CFTR-Modulator anspricht.

Die beiden Anwendungsgebiete im Rahmen dieser Indikation unterscheiden sich allerdings bezüglich der Mutation, die auf dem zweiten Allel vorliegt. Ob die Mutation auf dem zweiten Allel ebenfalls auf einen CFTR-Modulator anspricht, hängt von dieser Mutation ab. In nachfolgender Tabelle 2-3 sind die möglichen Konstellationen dargestellt.

Tabelle 2-3: Konstellation der mutierten CFTR-Allele und deren Ansprechen auf einen CFTR-Modulator je Anwendungsgebiet

Erstes Allel	Zweites Allel	Ansprechen des zweiten Allels auf einen CFTR-Modulator	Anwendungsgebiet im Dossier
F508del	MF	Nein	A
	F508del	Ja	B

Es ist besonders hervorzuheben, dass die Minimalfunktions-Mutationen (*Minimal Function*, MF) auf dem zweiten Allel kein Ansprechen auf einen CFTR-Modulator zeigen (Anwendungsgebiet A). Die Patienten im Anwendungsgebiet A – mit einer F508del-Mutation und einer zweiten Mutation, die nicht zur Wirksamkeit der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX beiträgt – stellen eine Patientenpopulation dar, bei der generell nur eines der beiden Allele auf einen CFTR-Modulator anspricht.

Im Folgenden wird auf die Definition der sich aus der der Indikation (12) und der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (15) ergebenden beiden Anwendungsgebiete eingegangen. Zu Beginn wird zunächst beschrieben, wodurch die F508del-Mutation charakterisiert ist.

Bei der F508del-Mutation fehlt aufgrund einer Deletion von drei Nukleotiden im CFTR-Gen auf dem siebten Chromosom die Aminosäure Phenylalanin an Position 508 im CFTR-Protein (F508del entspricht F=Phenylalanin im Einbuchstabencode; 508=Stelle im Protein; del=Deletion). Durch das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin wird in der Proteinbiosynthese ein fehlerhaftes Protein gebildet. Dieses Protein wird bei der Faltung im Endoplasmatischen Retikulum als fehlerhaft erkannt, nicht weiter verarbeitet, sondern an Ubiquitin gebunden und anschließend durch Proteasen abgebaut (intrazelluläre „Qualitätskontrolle“). Entsprechend kann die F508del-Mutation in die Klasse II der CFTR-Mutationen eingeordnet werden.

Die Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp.

Nachfolgend werden die beiden Anwendungsgebiete beschrieben, die zu diesem Nutzendossier für IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) gehören, sowie deren Buchstaben-Kennung für die Module 3 und 4 des Nutzendossiers genannt.

Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel (Anwendungsgebiet A):

Definiert sind die MF-Mutationen dadurch, dass aufgrund dieser Mutation kein CFTR-Protein gebildet wird (Klasse I, dies ist der Fall bei der überwiegenden Anzahl der MF-Mutationen) bzw. dass das produzierte Protein eine minimale CFTR-Funktion aufweist, die *in vitro* nicht auf Ivacaftor, Tezacaftor oder die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor anspricht. Für diese bezüglich F508del heterozygoten Patienten mit einer MF-Mutation auf dem zweiten Allel ist bisher keine kausale CFTR-Modulator-Therapie verfügbar. Der ungedeckte medizinische Bedarf ist hoch. Mit IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) steht erstmals für diese Patienten eine kausale Therapieoption zur Verfügung. Patienten mit insgesamt 220 verschiedenen MF-Mutationen, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, waren im Studienprotokoll der Studie VX17-445-102 spezifiziert, jedoch konnten auch Patienten mit weiteren MF-Mutationen an der Zulassungsstudie teilnehmen (16). Folglich umfasst die Zielpopulation des AWG A generell Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine MF-Mutation aufweisen, da zahlreiche weitere Mutationen existieren und immer weiter identifiziert und charakterisiert werden, die die Definition der MF-Mutationen erfüllen (Mutation der Klasse I (d.h. es wird kein CFTR-Protein gebildet) oder eine Mutation, bei der zwar ein CFTR-Protein gebildet wird, dieses spricht aber *in vitro* nicht auf Ivacaftor oder Tezacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor an). Dies ist bereits im Studienprotokoll reflektiert, in dem beschrieben wird, dass auch Patienten mit weiteren MF-Mutationen die Einschlusskriterien der Studie erfüllen (16). Im *CHMP Assessment Report* wird die übereinstimmende Auffassung der EMA ausführlich diskutiert (17). Die Krankheitsschwere dieser Patienten ist vergleichbar mit den Patienten mit homozygoter F508del-Mutation im Anwendungsgebiet B (18).

Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (Anwendungsgebiet B):

Insgesamt ist mehrfach gezeigt worden und anerkannt, dass Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, besonders schwer von der Erkrankung betroffen sind (19-22). CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen zeigen insgesamt eine schlechte körperliche Entwicklung, rezidivierende Atemwegsinfektionen, schlechte Lungenfunktionswerte und eine frühe Pankreasinsuffizienz (19-23).

So haben Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del), eine noch geringere mediane Überlebenszeit, verglichen mit dem Durchschnitt aller CF-Patienten ohne hF508del-Mutation im CFTR-Gen (24). Da die F508del-Mutation zahlenmäßig bei weitem die Mehrheit aller einzelnen CFTR-Mutationen mit Krankheitswert ausmacht (in Deutschland sind aktuell ca. 47 % der CF-Patienten F508del homozygot (2)), sind die Implikationen bei dieser schweren Ausprägung der CF für das Gesundheitswesen besonders relevant. Die Wirksamkeit und Sicherheit von IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) bei hF508del-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Patienten wurden in der Zulassungsstudie VX17-445-103 (25) und einer weiteren, noch nicht abgeschlossenen RCT VX18-445-109 (26) untersucht. Bei diesen Patienten tragen, anders als im Anwendungsgebiet A, beide Mutationen zur Wirksamkeit bei.

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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

Die Kombination IVA und IVA/TEZ/ELX ist zugelassen für Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (12). Daraus ergeben sich zwei Anwendungsgebiete, die in nachfolgender Tabelle 2-4 aufgeführt sind.

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 bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	ja	21.08.2020	A
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del)			B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (12).

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 2-5 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
Als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine R117H-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> oder <i>S549R</i>	23.07.2012 bzw. 28.07.2014 bzw. 16.11.2015 bzw. 09.06.2020
Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg -Tabletten bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind (hF508del).	10.10.2018
Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i> , CF) im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg -Tabletten bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T). (F508del/RF).	10.10.2018

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.

Die Angaben zum Wirkmechanismus sowie ATC-Code wurden den Fachinformationen zu Kalydeco[®], Kaftrio[®] sowie Symkevi[®] entnommen (11, 12, 27).

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. Merk, D, Schubert-Zsilavec, M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8(6):691-708.
2. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
3. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). 2020. List of current CFTR2 variants; Abrufbar unter: https://cftr2.org/mutations_history [Zugriff am: 18.03.2020].
4. De Boeck, K, Zolin, A, Cuppens, H, et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):403-9.
5. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
6. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
7. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2020. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> [Zugriff am: 19.03.2020].
8. Elborn, JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
9. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, et al. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
10. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-33.
11. Vertex Pharmaceuticals Inc. Fachinformation zu Symkevi[®]. 2019.
12. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco[®] Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
13. van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem.* 2008(3):91-120.
14. van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(44):18825-30.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (2019-B-257). 2020.
16. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol, Vertex Study Number VX17-445-102, Version 3.0. 2018.
17. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report Kaftrio, Rev. 1. 2020.
18. Dupuis, A, Keenan, K, Ooi, CY, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med.* 2016;18(4):333-40.
19. Johansen, HK, Nir, M, Hoiby, N, et al. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet.* 1991;337(8742):631-4.
20. Kerem, E, Kerem, B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22(6):387-95.
21. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
22. McKone, EF, Emerson, SS, Edwards, KL, et al. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2003;361(9370):1671-6.
23. Hauber, HP, Reinhardt, D, Pforte, A. Epidemiologie der CF-Erkrankung. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M, editors. *Cystische Fibrose* p. 255-61. 2001.
24. MacKenzie, T, Gifford, AH, Sadosky, KA, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):233-41.
25. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol, Vertex Study Number VX17-445-103, Version 3.0. 2018.
26. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol, Vertex Study Number VX18-445-109, Version 1.0. 2019.
27. European Medicines Agency. EPAR Kaftrio® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.