

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
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.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht über Studienergebnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet der Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation oder eine Gating-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CYP3A	Cytochrom P450 3A
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk Management Plan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegende(s) UE
UE	Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse
US	United States
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) 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: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor
Handelsname:	Kalydeco®
ATC-Code:	R07AX02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	09284
Pharmazentralnummer (PZN)	16150701
ICD-10-GM-Code	E84.0, E84.1, E84.80, E84.87, E84.88, E84.9
Alpha-ID	I2487, I2488, I18531, I32495, I129376
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 1-4 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 1-4: 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 4 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 oder 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 der Fachinformation)	03.11.2020	H
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: 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 <i>G551D</i> -Mutation im CFTR-Gen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^a (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: <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> (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^a (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-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: <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> (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^b (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 <i>R117H</i> -Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^a (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 <i>F508del</i> -Mutation sind oder heterozygot für die <i>F508del</i> -Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen 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> (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: <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> (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^b (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-481 bzw. 2019-09-01-D-431).	30.11.2018
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: <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> (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) (Vorgangsnummer 2019-12-15-D-500)	09.12.2019

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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 <i>R117H-CFTR</i>-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).^b</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 <i>R117H-CFTR</i>-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).^a (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-555, Nutzenbewertung am 01.07.2020 gestartet)</p>	09.06.2020
<p>Kalydeco wird auch angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).</p>	21.08.2020
<p>Kalydeco-Tabletten: Wortlaut der Fachinformation befindet sich im laufenden Zulassungsprozess und wird nachgereicht.</p>	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 sowie das Anwendungsgebiet mit der Vorgangsnummer 2020-05-15-D-555, dessen Nutzenbewertung am 01.07.2020 gestartet wurde, wurden inzwischen zusammengefasst und wie folgt formuliert: „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 <i>R117H-CFTR</i>-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-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> (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“</p> <p>b: Die Indikation für die damaligen Anwendungsgebiete mit den Vorgangsnummern 2015-12-15-D-200, 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-481 und 2019-12-15-D-500 sowie das Anwendungsgebiet mit der Vorgangsnummer 2020-05-15-D-555, dessen Nutzenbewertung am 01.07.2020 gestartet wurde, 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 <i>R117H-CFTR</i>-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-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> (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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
H	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder 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.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. 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)

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet H fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt.

Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA in ähnlichen Fallkonstellationen im Anwendungsgebiet der CF in Beratungsgesprächen festgelegte sowie für zahlreiche Nutzenbewertungen herangezogene zVT Best Supportive Care (BSC) auch für die Nutzenbewertung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet gilt. Vertex folgt der vom G-BA bestimmten zVT für verschiedene Anwendungsgebiete zur *Behandlung von Patienten mit CF, bei denen eine R117H-Mutation oder eine Gating-Mutation im CFTR-Gen vorliegt* (Vorgangsnummer 2019-B-073); d. h. den älteren Patientenpopulationen mit den gleichen Mutationen.

Seit der letzten Nutzenbewertung zu Ivacaftor sind im Indikationsgebiet der CF in dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine neuen Therapien zugelassen worden.

In Deutschland sind zur ursächlichen Behandlung der CF sogenannte CFTR-Modulatoren zugelassen. Hierbei handelt es sich um die vier Wirkstoffe Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und Elexacaftor. Die Festkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi[®]), Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi[®]) (in Kombination mit Kalydeco[®]) und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio[®]) (in Kombination mit Kalydeco[®]) sind nicht für die gleichen Mutationsklassen und Altersstufen wie Ivacaftor (Kalydeco[®]) zugelassen. Sie qualifizieren sich daher nicht als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Anders als die kausal wirkenden CFTR-Modulatoren 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-Kanalproteine zu adressieren. Eine spezifische Zulassung für die CF liegt für wenige der eingesetzten Medikamente vor. Zusammenfassend werden diese symptomatischen Ansätze auch als BSC bezeichnet.

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 medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet H (Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, bei denen eine R117H- Mutation oder eine Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen vorliegt) erfolgt basierend auf der einarmigen Phase-III-Zulassungsstudie VX15-770-124. Die Studie umfasst zwei separate Teile mit einer Behandlungsdauer von 4 Tagen (Part A) bzw. 24 Wochen (Part B), im Rahmen derer die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Ivacaftor bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 0 bis <24 Monaten mit CF und einer der folgenden Mutationen auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens untersucht wurden: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H. Die Studiendurchführung erfolgt sequenziell; in den beiden Studienteilen werden bzw. wurden nacheinander mehrere Kohorten von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern unterschiedlicher Altersstufen untersucht.

Entsprechend der zugrundeliegenden Zulassungserweiterung für Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten werden für das vorliegende Dossier ausschließlich die Ergebnisse der beiden Kohorten aus Studie VX15-770-124 betrachtet, die Patienten im betreffenden Alter umfassen:

- Kohorte 3 (Part A der Studie): Säuglinge im Alter von 3 bis <6 Monaten (N=6)¹
- Kohorte 7 (Part B der Studie): Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten (N=6)

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit vorgenommen. Die entsprechenden Ergebnisse aus den beiden relevanten Kohorten sind nachfolgend in Tabelle 1-7 dargestellt.

¹ Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse für alle Patienten in Kohorte 3 vollständig dargestellt, obgleich diese auch 2 Säuglinge im Alter <4 Monaten enthält. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer in Part A der Studie werden die Ergebnisse der Kohorte 3 im vorliegenden Dossier als unterstützende Evidenz betrachtet. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert aufgrund der längeren Beobachtungsdauer in Part B der Studie primär auf den Ergebnissen aus Kohorte 7. Vor diesem Hintergrund wurde für Kohorte 3 auf post hoc Analysen unter Ausschluss der beiden Kinder im Alter <4 Monate verzichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben den dargestellten Ergebnissen für Säuglinge in der Zulassungsstudie VX15-770-124 beruht die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet auch auf den positiven Ergebnissen mit Ivacaftor bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit den gleichen Mutationen (R117H-Mutation oder bestimmte Gating-Mutationen, Anwendungsgebiete A, B und D) wie im vorliegenden Anwendungsgebiet, auf deren Grundlage der G-BA bereits mehrfach einen Zusatznutzen der Therapie mit Ivacaftor beschieden hat. Bei den Säuglingen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden ähnliche Ergebnisse wie bei den älteren Patientenpopulationen beobachtet.

Tabelle 1-7: Übersicht über Studienergebnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet der Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation oder eine Gating-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Studie VX15-770-124	Statistik	Part A (N=6) ^a / Part B (N=6)
MORTALITÄT^b		
Anzahl der Todesfälle		
Part A	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
MORBIDITÄT^c		
Veränderung des Körpergewicht z-Scores		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	0,82 ± 0,54
Veränderung des Körpergröße z-Scores		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	0,56 ± 0,86
Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	0,68 ± 1,12
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen		
Part B	Anzahl Patienten (%)	2 (33,3)
Anzahl der Tage mit pulmonalen Exazerbationen (pro Jahr)		
Part B	MW ± SD	9,4 ± 14,8
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation		
Part B	Anteil Patienten ohne Ereignis (Kaplan-Meier-Schätzer) [95% KI]	2 Wochen 1,000 [-; -]
		4 Wochen 1,000 [-; -]
		8 Wochen 1,000 [-; -]
		12 Wochen 0,667 [0,195; 0,904]
		18 Wochen 0,667 [0,195; 0,904]
		24 Wochen 0,667 [0,195; 0,904]
CF-bedingte Hospitalisierungen		
Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen		
Part B	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie VX15-770-124	Statistik	Part A (N=6) ^a / Part B (N=6)	
Anzahl der Tage mit CF-bedingten Hospitalisierungen (pro Jahr)			
Part B	MW ± SD	0,7 ± 1,8	
Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung			
Part B	Anteil Patienten ohne Ereignis (Kaplan-Meier-Schätzer) [95% KI]	2 Wochen	1,000 [-; -]
		4 Wochen	0,833 [0,273; 0,975]
		8 Wochen	0,833 [0,273; 0,975]
		12 Wochen	0,833 [0,273; 0,975]
		18 Wochen	0,833 [0,273; 0,975]
		24 Wochen	0,833 [0,273; 0,975]
Veränderung der fäkalen Elastase-1			
Veränderung der fäkalen Elastase-1 [µg/g]			
Part B	Mittlere Veränderung ± SD ^d	181,0 ± 122,9	
Responderanalyse der fäkalen Elastase-1			
Part B	Werte zu Woche 24, n (%)	<50 µg/g	0 (0,0)
		50 bis 200 µg/g	0 (0,0)
		>200 µg/g	4 (66,7)
		unbekannt	2 (33,3)
Veränderung des IRT [ng/ml]			
Part B	Mittlere Veränderung ± SD ^d	-593,8 ± 402,5	
Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme)			
Lipase [U/l]			
Part A ^a	Mittlere Veränderung ± SD	-139,83 ± 76,71	
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	-258,67 ± 158,41	
Amylase [U/l]			
Part A	Mittlere Veränderung ± SD	-1,2 ± 11,0	
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	-10,3 ± 37,2	
Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß [mmol/l]			
Part B	Mittlere Veränderung ± SD ^e	-50,0 ± 17,3	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie VX15-770-124	Statistik	Part A (N=6) ^a / Part B (N=6)
SICHERHEIT/VERTRÄGLICHKEIT^b		
Anzahl der Patienten mit UE		
Part A	Anzahl Patienten (%)	3 (50,0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	6 (100,0)
Anzahl der Patienten mit SUE		
Part A	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Part B	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)		
Part A	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Part B	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad^f		
Part A		
Mild	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Moderat	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Schwer	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Lebensbedrohlich	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B		
Mild	Anzahl Patienten (%)	4 (66,7)
Moderat	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Schwer	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Lebensbedrohlich	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
Part A	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren		
Part A	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT		
Keine Abweichungen vom bekannten Sicherheitsprofil (siehe Details in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.17)		
a: Für Part A sind die gepoolten Ergebnisse beider Dosisgruppen dargestellt.		
b: Bezugszeitraum UE/Todesfälle (Baseline bis Ende des Follow-Up): Part A ~14 Tage / Part B ~28 Wochen.		
c: Bezugszeitraum Morbiditätsendpunkte (Baseline bis Ende der Behandlungsphase): Part A ~5 Tage / Part B ~24 Wochen.		
d: N=4 (2 Patienten aufgrund fehlender Werte zu Baseline / Woche 24 nicht in der Analyse des Parameters).		
e: N=3 (3 Patienten aufgrund fehlender Werte zu Baseline / Woche 24 nicht in der Analyse des Parameters).		
f: Auswertung nach maximalem Schweregrad pro Patient.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
H	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder 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.		

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)

Zusätzlich zu den Studienergebnissen für die Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet wird zur Ableitung des Zusatznutzens auf die Ergebnisse älterer CF-Patienten zurückgegriffen.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper zur Extrapolation von Studiendaten der European Medicines Agency (EMA) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist Entsprechendes in der AM-NutzenV (§ 5 Abs. 5a) verankert. Im vorliegenden Dossier werden demgemäß die Ergebnisse älterer Kinder, Jugendlicher und Erwachsener mit den gleichen Mutationen (R117H-Mutation oder bestimmte Gating-Mutationen, Anwendungsgebiete A, B und D) wie im vorliegenden Anwendungsgebiet im Sinne eines Evidenztransfers genutzt und auf die zu bewertende Population der Säuglinge übertragen.

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.

Diese drei Kriterien sind für die Patientenpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet H (Säuglinge) und den Anwendungsgebieten A, B und D (ältere Patienten) erfüllt, weil der Wirkmechanismus von Ivacaftor bei Patienten mit den gleichen Mutationen in unterschiedlichen Altersklassen identisch ist (Kriterium 1), der natürliche Verlauf der CF bei Patienten mit den gleichen Mutationen vergleichbar ist (Kriterium 2) und in den Studien für die Säuglinge und die älteren Patienten hinreichend konsistente Ergebnisse festgestellt wurden (Kriterium 3). Die Ergebnisse der Säuglinge und älteren Patienten zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor. Somit kann die Evidenz der älteren Populationen auf die Population im vorliegenden Dossier übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren zu Indikationserweiterungen von Ivacaftor und einem anderen CFTR-Modulator auf eine jüngere Patientenpopulation hatte der G-BA vor Kurzem anerkannt, dass in unterschiedlichen Altersgruppen eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung sowie eine vergleichbare Pathophysiologie bestehen. Darüber hinaus stellte der G-BA auf Basis der Studiendaten für die verschiedenen Altersstufen fest, dass ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des CFTR-Modulators vorliegen. Die Funktionsweise ist aus Sicht des G-BA unabhängig vom Alter. In Anbetracht der Tatsache, dass auch die festgelegte zVT für die verschiedenen Altersstufen identisch war (BSC), sah der G-BA die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als erfüllt an und bestätigte auf dieser Basis das Vorliegen eines Zusatznutzens (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500). Für das vorliegende Anwendungsgebiet CF-Patienten im Alter ab 4 bis <6 Monaten haben zudem klinische Experten bereits im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6-11 Monaten den Evidenztransfer empfohlen, da „man [...] bei noch jüngeren Kindern bei früherem Therapiestart möglicherweise sogar von einem größeren Effekt ausgehen [kann], da die Umbauvorgänge in der Bauchspeicheldrüse noch weniger fortgeschritten sind und man dadurch möglicherweise noch das Potenzial hat, mehr gesundes Bauchspeicheldrüsengewebe zu erhalten“.

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 frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um irreversible Schäden der chronischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-478, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-480, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500). Im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alter von 6-11 Monaten sprachen sie sich für einen frühestmöglichen Beginn der kausalen Therapie möglichst bereits vor einem Alter von 6 Monaten aus. Dies deckt sich auch mit der Zielstellung des 2016 vom G-BA eingeführten Neugeborenen-Screenings zur Diagnose und Therapie der CF. Für die Therapie mit Ivacaftor (bzw. anderen CFTR-Modulatoren) konnte bereits über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg eine Verhinderung von Wachstums- und Gedeihstörungen sowie eine nachhaltige Verminderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß gezeigt werden.

Durch einen frühen Behandlungsbeginn mit Ivacaftor können über die gesamte Lebensdauer die dauerhaften Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamt oder gar verhindert werden. Untersuchungen von Daten bei Patienten mit einer R117H-Mutation bzw. mit Gating-Mutationen, die über jeweils 3 Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden, zeigen einen krankheitsmodifizierenden Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion und der Stabilisierung eines adäquaten Ernährungszustands sowie hinsichtlich der Reduktion von pulmonalen Exazerbationen je früher der Start der Therapie erfolgt. Eine registerbasierte Langzeitstudie zu Ivacaftor mit 5 Jahren Beobachtungszeit zeigte bei CF-Patienten Verbesserungen des Erkrankungsbildes und der Lebenserwartung, da die Anzahl an Transplantationen, Hospitalisierungen, pulmonalen Exazerbationen und die Mortalität unter Ivacaftor deutlich reduziert waren. Folglich kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor bei den Säuglingen im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens so groß sein wird wie bei älteren Patienten mit CF.

Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, kann den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF decken und ermöglicht somit eine frühzeitige kausale CF-Therapie. Vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast, ist für Ivacaftor unter Berücksichtigung der Evidenz der älteren Populationen ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** festzustellen. Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen, multisystemischen Manifestationen der CF bei und führt so zu einem verbesserten Gesundheitszustand und einer erhöhten Lebenserwartung.

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)

CF ist eine seltene, autosomal-rezessive, progressive und lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung, von der in Deutschland aktuell 6.340 Menschen betroffen sind. Ursache der Erkrankung ist eine Mutation im CFTR-Gen, die zu einer Fehlfunktion der CFTR-Proteinkanäle in Epithelzellen führt. In Deutschland weisen 3,5% aller genotypisierten CF-Patienten, die im Register erfasst sind, eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III-Mutation) auf: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Weitere 0,5% weisen eine R117H-Mutation auf. Aus dem US-amerikanischen CF-Register ergab sich für Patienten mit Mutationen, die mit keiner oder nur sehr geringer CFTR-Restfunktion, wie die Gating-Mutationen, einhergehen eine mediane Überlebenszeit von 36,3 Jahren. Für Patienten mit R117H-Mutation ist die Lebenserwartung vergleichsweise höher und die mediane Überlebenszeit liegt bei ca. 50 Jahren.

Die R117H-Mutation zeigt sowohl Elemente einer Gating- als auch einer Klasse IV-Mutation, weil sowohl die Offenwahrscheinlichkeit als auch die Leitfähigkeit der einzelnen Chloridionkanäle vermindert ist. Bei Patienten mit einer R117H-Mutation ist die Aktivität des CFTR nicht vollständig aufgehoben, eine CFTR-Gesamtaktivität von bis zu 25% des Normwertes kann ggf. erhalten sein. Es kommt daher zu einer chronisch progredienten, multisystemischen Erkrankung, die jedoch im Gegensatz zu anderen Gating-Mutationen bzw. Klasse II-Mutationen langsamer progredient erscheint. Allerdings lassen sich auch bei Patienten mit R117H-Mutation bei Diagnose im Kindesalter bereits CF-typische Symptome wie erhöhter Chloridgehalt im Schweiß, eine verringerte Lungenfunktion sowie Bronchialwandverdickungen feststellen. Den Patienten droht mit zunehmendem Alter eine teilweise dramatische Einschränkung der Lungenfunktion inklusive pulmonaler Exazerbationen sowie eine erhebliche Krankheitslast: So können Patienten mit R117H-Mutation auch einen schlechteren Ernährungsstatus, eine Pankreasinsuffizienz, Infertilität und die pulmonale Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* aufweisen.

Bei den Gating-Mutationen liegt eine herabgesetzte Funktion der Chloridionen-Kanäle durch eine verringerte Offenwahrscheinlichkeit vor. Gating-Mutationen sind mit schweren Verläufen und einer hohen Mortalität assoziiert und werden in der Regel bereits in einem sehr jungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alter manifest und diagnostiziert. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf – insbesondere sind dies gastrointestinale Symptome wie Obstipation und Obstruktion bis hin zum Mekoniumileus. Pankreatische Umbauvorgänge und Pankreasinsuffizienz treten ebenfalls frühzeitig, oft bereits intrauterin, auf. Bis zu 90% der Neugeborenen mit Gating-Mutationen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr. Darüber hinaus sind strukturelle Lungenveränderungen und -schäden, eine eingeschränkte Lungenfunktion und Lebererkrankung bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent.

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen der CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell bei allen CF-Mutationen im Vordergrund des multisystemischen Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge. In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit CF.

Gemäß der Zulassungserweiterung ist Ivacaftor angezeigt zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation oder 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. CF-Patienten leiden häufig an einer schweren multiplen und progredienten Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist. Bereits bei Kleinkindern zeigen sich typische CF-Symptome, die über die gesamte Lebensdauer bestehen und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindern. Daher besteht auch bei Säuglingen mit CF ab 4 Monaten bereits ein hoher medizinischer Bedarf an medikamentösen Therapien, die kausal in die Pathogenese dieser genetischen Erkrankung eingreifen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten und der hohen körperlichen und psychischen Belastung zusammen mit der kurzen Lebenserwartung besteht bereits bei Säuglingen ab 4 Monaten mit CF, die eine R117H-Mutation oder eine Gating-Mutation tragen, ein hoher Bedarf an

- zielgerichteten, kausalen Therapieoptionen,
- Therapien, die frühzeitig die Progression der Erkrankung verlangsamen und eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen und
- Therapien, die das Überleben verlängern können.

Mit Ivacaftor steht eine Therapieoption zu Verfügung, die diesen hohen therapeutischen Bedarf deckt.

Mittels der hier vorliegenden Indikationserweiterung wird nun ein noch früherer Behandlungsbeginn für Patienten mit CF mit einer R117H-CFTR-Mutation oder einer Gating-Mutation im CFTR-Gen ermöglicht. Dadurch kommen weitere positive Behandlungseffekte von Ivacaftor für Säuglinge ab 4 Monaten hinzu, vor allem durch das Verbessern und/oder Aufrechterhalten der Funktion der exokrinen Pankreasfunktion. Dies führt zu einer Verhinderung der pankreatogenen Maldigestion und frühzeitigen Verbesserung der Ernährungssituation, wodurch Gedeihstörungen verhindert werden können. Dies wirkt sich wiederum zusätzlich positiv auf die Gesamtentwicklung und die Lungenfunktion aus, wodurch Verbesserungen der Lebensqualität und der Lebenserwartung, wie sie z. T. auch unter Realbedingungen mit Ivacaftor bei CF-Patienten schon beobachtet wurden, möglich sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
H	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-10: 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			
H	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	nicht quantifizierbar	1
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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
H	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	201.955,67
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
H	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder 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 Fachinformationen von Kalydeco[®]-Granulat zu berücksichtigen:

Kalydeco[®]-Granulat

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 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 oder 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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosierung

Säuglinge ab 4 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 1-13 zu behandeln.

Tabelle 1-13: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 4 Monaten

Alter	Körpergewicht	Einzel-dosis	Tagesgesamt-dosis
4 Monate bis weniger als 6 Monate	≥5 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
6 Monate und älter	≥ 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Kalydeco-Tabletten	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen. 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 CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter ab 6 Monaten ist die Ivacaftor-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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter ab 6 Monaten ist die Ivacaftor-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Aufgrund von Schwankungen bei der Reifung der Cytochrom (CYP)-Enzyme, die an der Metabolisierung von Ivacaftor beteiligt sind, wird eine gleichzeitige Behandlung mit Ivacaftor und mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter von 4 Monaten bis unter 6 Monaten nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen der Behandlung übersteigt die Risiken. In

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

solchen Fällen beträgt die empfohlene Dosis einen Beutel mit 25 mg Granulat zweimal wöchentlich oder weniger häufig (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten ab 6 Monaten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 6 Monaten mit 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 Ivacaftor bei Patienten ab 6 Monaten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung von Ivacaftor bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis jeden zweiten Tag anzuwenden. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Aufgrund von Schwankungen bei der Reifung der Cytochrom (CYP)-Enzyme, die an der Metabolisierung von Ivacaftor beteiligt sind, wird eine Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion im Alter von 4 Monaten bis unter 6 Monaten nicht empfohlen, es sei denn der Nutzen der Behandlung übersteigt die Risiken. In solchen Fällen beträgt die empfohlene Dosis einen Beutel (Ivacaftor 25 mg) einmal täglich oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern unter 4 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerechten 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 oder Getränke, die Grapefruit enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

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