

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	7
Tabelle 2-4: Wirkung von Ivacaftor auf den Chloridionentransport bei verschiedenen CFTR-Gating-Mutationen in vitro	9
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel von Ivacaftor	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code)
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CL/F	Scheinbare Clearance (Apparent Clearance)
C _{max}	Maximale Konzentration
CYP3A	Cytochrom P450 3A
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
KI	Konfidenzintervall
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6)
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid (hypertone Kochsalzlösung)
NBD	Nukleotidbindedomäne
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (Standard Error of the Mean)
t _{max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.3 (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
Handelsname:	Kalydeco®
ATC-Code:	R07AX02
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16150701	EU/1/12/782/006	25 mg	56 Beutel Granulat
11195260	EU/1/12/782/003	50 mg	56 Beutel Granulat
11195277	EU/1/12/782/004	75 mg	56 Beutel Granulat
14281439	EU/1/12/782/001	150 mg	28 Tabletten
9921463	EU/1/12/782/002	150 mg	56 Tabletten
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zystische Fibrose (CF) 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 in vielen weiteren Organen exprimiert wird und für den Transport von Chlorid- und Bicarbonationen wichtig ist. Durch einen Gendefekt ist der Kanal nicht mehr ausreichend vorhanden oder in der Lage, Chlorid- und Bicarbonationen aus der Zelle abzugeben, sodass sich in der Lunge mangels osmotischer Wasseraufnahme aus dem Gewebe ein zäher Bronchialschleim bildet, der nicht abtransportiert werden kann. Dadurch kommt es einerseits zu obstruktiven Lungenkomplikationen und andererseits sind CF-Patienten äußerst anfällig für akute und chronische Lungeninfektionen [1], wodurch es zu progredienter Lungengewebsschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

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

Insgesamt sind bis heute 2.102 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt [3]. Davon werden derzeit 360 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft [4], die in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

sechs 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 Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Bei Mutationen der Klasse IV ist die Leitfähigkeit des Ionenkanals beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Für Klassifikationssysteme, die fünf Klassen beschreiben, sind die Klassen V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit schwereren bzw. früheren, die Klassen IV-VI mit mildereren bzw. späteren Krankheitsmanifestationen assoziiert [5]. In Tabelle 2-3 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologische Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 2-3: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

Art des Mangels	Mutationsklasse (Mutations-Beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	I (R553X, G542X, 1717-1G→A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, Chloridionentransport findet nicht statt
	II (F508del, N1303K, I507del)	CFTR-Protein wird nicht korrekt verarbeitet und transportiert	wenig oder kein CFTR-Protein gelangt an die Zelloberfläche, Chloridionentransport ist gestört
	V (3849 + 10kB C→T)	verringerte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	eine deutlich reduzierte Menge an intaktem CFTR-Protein befindet sich an der Zelloberfläche, ein geringer Chloridionentransport findet statt
	VI (4326delTC, 4279insA)	verringerte Stabilität des CFTR-Proteins	das gebildete CFTR-Protein ist instabil und wird an der Zelloberfläche zu schnell abgebaut
Veränderung der Funktion der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche	III (G551D, G551S, R117H)	gestörte Regulation und Aktivierung des CFTR-Ionenkanals	Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, Chloridion kann nicht korrekt transportiert werden
	IV (R347H, R117H, R334W)	gestörte Ionenleitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	Chloridionentransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [6, 8]			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei Klasse III-Mutationen treten Aminosäuresubstitutionen innerhalb der Nukleotidbindedomänen (NBD) des CFTR-Proteins auf [9, 10]. Bei der Gating-Mutation G551D ist beispielsweise die Aminosäure Glycin der NBD durch Asparaginsäure ersetzt. NBDs binden und hydrolysieren Adenosintriphosphat (ATP) und ermöglichen damit die Öffnung des CFTR-Ionenkanals für den Transport von Chlorid- und anderen Ionen [10]. Aufgrund der Aminosäuresubstitution werden ATP-Bindungsstellen in den NBDs und Phosphorylierungsstellen in der regulatorischen Domäne gestört, was einen Verlust der Kanal-Aktivierung durch ATP zur Folge hat [11].

Unter den Mutationen, die einen Gating-Defekt des CFTR-Proteins zur Folge haben, ist G551D diejenige mit der höchsten Prävalenz [12]. Die weiteren bisher bekannten Gating-Mutationen (außer G551D) kommen in der Bevölkerung nur äußerst selten vor [13].

Die R117H-Mutation im CFTR-Gen wird generell als Klasse IV-Mutation (sogenannte Conductance-Mutation) eingestuft, zeigt jedoch auch Aspekte einer Gating-Mutation. Die Klasse IV-Mutationen sind dadurch gekennzeichnet, dass eine weitgehend normale Menge an CFTR-Protein die Zellmembran erreicht, aber nur eine eingeschränkte Fähigkeit zum Transport von Chloridionen vorliegt. Dies beruht nach bisherigen Erkenntnissen darauf, dass die Leitfähigkeit der einzelnen Kanäle herabgesetzt ist. Zusätzlich liegt bei R117H eine reduzierte Offenwahrscheinlichkeit der Kanäle (Gating) vor, d. h. die Kanäle befinden sich im Vergleich zur Normalfunktion häufiger im geschlossenen Funktionszustand [14]. Im Falle der R117H-Mutation ist die Kombination von verminderter Leitfähigkeit (Conductance) sowie reduzierter Offenwahrscheinlichkeit (Gating) des CFTR-Proteins für die Symptomatik der betroffenen Patienten mit CF ursächlich. Aufgrund der verringerten Kanal-Aktivität wird die R117H-Mutation von einigen Autoren auch mittlerweile der Klasse III zugeordnet [6].

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

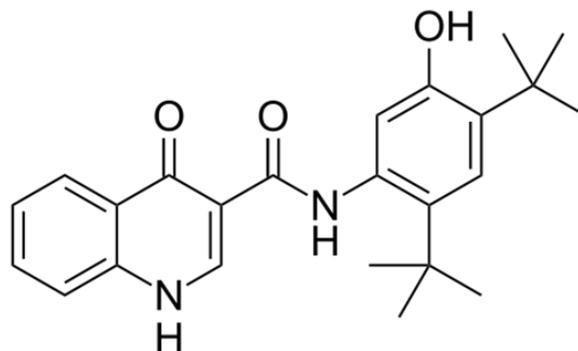


Abbildung 2-1: Strukturformel von Ivacaftor

Quelle: [15]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor ist ein sogenannter CFTR-Potentiator und als solcher steigert er die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins [16], indem er die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass der CFTR-Proteinkanal im geöffneten Zustand vorliegt. Dadurch wird der Transport von Chloridionen verbessert (Potentiatoreffekt) [16, 17]. In vitro zeigt Ivacaftor eine hohe Selektivität für CFTR ohne dabei mit zahlreichen anderen Rezeptoren und Enzymen zu interagieren oder deren Aktivität zu modulieren. Die Ergebnisse von in vitro-Studien zeigten, dass Ivacaftor den Transport von Chloridionen bei allen untersuchten CFTR-Gating-Mutationen um mehr als das 10-Fache gegenüber dem Ausgangswert erhöhte [18]. Tabelle 2-4 zeigt den Effekt von Ivacaftor auf den Chloridionentransport bei verschiedenen Mutationen im CFTR-Gen [18].

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

Mutation	CFTR-vermittelter Chloridionentransport				
	Ausgangswert (% des Normwertes ^a)		Mit Ivacaftor (% des Normwertes ^a)		Vielfaches über dem Ausgangswert
	MW	SEM	MW	SEM	
G551D	1,0	0,5	55,3	6,3	55
G178R	2,9	0,5	87,2	8,2	30
S549N	1,6	0,4	95,7	6,5	59
S549R	0,0	0,0	21,0	6,1	> 20
G551S	9,7	0,7	157,6	9,2	16
G970R	1,6	0,6	48,8	9,8	31
G1244E	0,3	0,1	38,9	2,2	130
S1251N	3,9	0,7	98,2	8,6	25
S1255P	0,8	0,2	58,5	11,1	73
G1349D	1,7	0,5	79,3	4,1	47

a: Der Normwert entspricht der Funktion des Wildtyp-Proteins (100%).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [18]

Zudem konnte speziell für CFTR mit R117H-Mutation gezeigt werden, dass die Zugabe von Ivacaftor in vitro die Offenwahrscheinlichkeit des Chloridionenkanals von 22% auf 42% des Normalwertes erhöhte. Die Zunahme der Offenwahrscheinlichkeit war auf eine Zunahme der Häufigkeit der Kanalöffnung und eine verringerte Schließdauer zurückzuführen. Die Dauer der Kanalöffnung und der Leitwert wurden nicht erhöht [19].

Ivacaftor ist als Tablette und als Granulat verfügbar [16, 20]. In der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet – Säuglinge von 4 bis <6 Monaten in der Indikation zystische Fibrose mit einer R117H-Mutation oder einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im

CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R – wird Ivacaftor als Granulat verabreicht. Daher werden im Folgenden lediglich Auszüge aus der Fachinformation zu Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat dargestellt [16].

Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat [16]

Resorption

Nach oraler Mehrfachgabe von Ivacaftor nahm die Ivacaftor-Exposition bei einer Dosierung von 25 mg alle 12 Stunden bis 450 mg alle 12 Stunden generell mit der Dosis zu. Bei Gabe mit einer fetthaltigen Mahlzeit stieg die Ivacaftor-Exposition um etwa das 2,5- bis 4-Fache an. Daher ist Ivacaftor zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Die mediane (Bereich) t_{max} beträgt ungefähr 4,0 (3,0; 6,0) Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Ivacaftor-Granulat (zwei 75-mg-Beutel) hatte eine vergleichbare Bioverfügbarkeit wie die 150-mg-Tablette, wenn die Einnahme bei gesunden erwachsenen Probanden in Verbindung mit einer fetthaltigen Mahlzeit erfolgte. Der Quotient der geometrischen Least-Square-Mittelwerte (90% KI) für das Granulat im Verhältnis zu den Tabletten betrug 0,951 (0,839; 1,08) für die $AUC_{0-\infty}$ und 0,918 (0,750; 1,12) für C_{max} . Der Einfluss einer Mahlzeit auf die Resorption von Ivacaftor ist bei beiden Formulierungen, d. h. Tabletten und Granulat, ähnlich.

Verteilung

Ivacaftor wird zu etwa 99% an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an alpha 1-saures Glycoprotein und Albumin. Ivacaftor bindet nicht an menschliche Erythrozyten.

Nach oraler Gabe von 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden über 7 Tage an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen 353 l (122 l).

Biotransformation

Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch CYP3A metabolisiert. M1 und M6 sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von Ivacaftor. M1 besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv angesehen. M6 besitzt weniger als ein Fünfzigstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen.

Die Wirkung des heterozygoten CYP3A4*22-Genotyps auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor entspricht der Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines schwachen CYP3A4-Inhibitors, welche klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung von Ivacaftor wird nicht für erforderlich gehalten. Es wird erwartet, dass die Wirkung bei Patienten mit dem homozygoten CYP3A4*22-Genotyp stärker ist. Es liegen jedoch keine Daten für solche Patienten vor.

Elimination

Nach oraler Gabe an gesunde Probanden wurde der größte Teil von Ivacaftor (87,8%) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert. Die Hauptmetaboliten M1 und M6 machten ungefähr 65% der eliminierten Gesamtdosis aus, und zwar 22% als M1 und 43% als M6. Ivacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin ausgeschieden. Nach Einmalgabe nach Nahrungsaufnahme betrug die scheinbare terminale Halbwertszeit ungefähr 12 Stunden. Die scheinbare Clearance (CL/F) von Ivacaftor war bei gesunden Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Der CL/F-Mittelwert (\pm SD) für eine Einzeldosis von 150 mg bei gesunden Probanden betrug 17,3 (8,4) l/h.

Abgrenzung von Ivacaftor zu anderen in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln

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

Unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation stehen für Patienten mit CF in Deutschland verschiedene medikamentöse Optionen für eine patientenindividuelle 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 der exokrinen Pankreasfunktion, die eine Substitution von Verdauungsenzymen erfordert. Zudem wird Untergewicht oft mit hochkalorischer Ernährung bekämpft. Diese symptomatischen Behandlungsstrategien werden dauerhaft angewendet.

Im Gegensatz zu den symptomatischen Behandlungsansätzen setzt Ivacaftor direkt an der Ursache der Erkrankung an. Ivacaftor ist ein sogenannter CFTR-Potentiator und als solcher erhöht er die Funktionsfähigkeit (die Offenwahrscheinlichkeit) des CFTR-Proteins [16, 20]. Die Behandlung ist somit nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert vielmehr direkt die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. Dennoch bewirkt diese krankheitsmodifizierende, kausale Form der Behandlung keine Heilung der zystischen Fibrose und bedarf ebenfalls einer lebenslangen Anwendung, die durch die individuelle symptomatische Therapie ergänzt wird.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Für Säuglinge von 4 bis <6 Monaten mit einer R117H-Mutation oder einer Gating-Mutation im CFTR-Gen steht nun mit Ivacaftor erstmals eine frühe, kausale Therapieoption zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^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)	ja	03.11.2020	H
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

- CHMP Assessment Report zu Kalydeco[®]-Granulat [21]
- Fachinformation zu Kalydeco[®]-Granulat [16]

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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 <i>CFTR</i> -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 <i>CFTR</i> -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 <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> (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 <i>CFTR</i> -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 <i>CFTR</i> -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 <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> (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 <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> (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) (Vorgangsnummer 2019-12-15-D-500)	09.12.2019

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
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).	21.08.2020
Kalydeco-Tabletten: Wortlaut der Fachinformation befindet sich im laufenden Zulassungsprozess und wird nachgereicht.	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>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

- European Public Assessment Report (EPAR) zu Kalydeco[®]-Granulat und -Tabletten sowie Symkevi[®] und Kaftrio[®] [22-31]
- Fachinformationen zu Kalydeco[®]- Granulat und -Tabletten sowie Symkevi[®] und Kaftrio[®] [16, 20, 32, 33]

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für Abschnitt 2.1.1:

Der Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Code (ATC-Code) wurde den aktuellen Fachinformationen zu Kalydeco[®]-Tabletten und Granulat entnommen [16, 20].

Für Abschnitt 2.1.2:

Um Informationen zum Wirkmechanismus von Ivacaftor zu erhalten, wurden eine nicht-systematische Suche bei PubMed sowie eine Freihandsuche im Internet durchgeführt. Darüber hinaus wurde die aktuelle Fachinformation zu Kalydeco[®]-Tabletten sowie zu Granulat herangezogen [16, 20].

Für Abschnitte 2.2.1 und 2.2.2:

Die Angaben entstammen den Fachinformationen oder den Produktinformationen und den Assessment Reports zu Kalydeco[®]-Tabletten und Granulat sowie zu Symkevi[®] und Kaftrio[®] [16, 20-33].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
2. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMDB). CFMDB Statistics. 2020. Verfügbar unter: <http://genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 13.10.2020]
4. The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2). List of current CFTR2 variants. 2020. Verfügbar unter: https://cftr2.org/mutations_history. [Zugriff am: 30.09.2020]
5. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
6. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
7. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67:117-33.
8. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013;1:158-63.
9. Bompadre SG, Li M, Hwang TC. Mechanism of G551D-CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) potentiation by a high affinity ATP analog. *J Biol Chem.* 2008;283:5364-9.
10. Hwang TC, Sheppard DN. Gating of the CFTR Cl⁻ channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerisation. *J Physiol.* 2009;587:2151-61.
11. Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med.* 1998;19:443-58, .
12. Bompadre SG, Sohma Y, Li M, Hwang TC. G551D and G1349D, two CF-associated mutations in the signature sequences of CFTR, exhibit distinct gating defects. *J Gen Physiol.* 2007;129:285-98.
13. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2003;361:1671-6.
14. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻channels with altered pore properties. *Nature.* 1993;362:160-4.
15. Pharmazeutische Zeitung. Arzneistoffe - Ivacaftor|Kalydeco™|28|2012. Stand: November 2016.
16. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand 2020.
17. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:18825-30.
18. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):237-45.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. Van Goor F, Huang T, Powe A, Burton B, Young T, Negulescu P. WS06.2: R117H-CFTR has a defect in channel gating activity that can be potentiated by ivacaftor. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14:S11.
20. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. Stand: August 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527>. [Zugriff am: 30.09.2020]
21. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0086. 2020.
22. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No.: EMEA/H/C/002494//0000. 2012.
23. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0009. 2014.
24. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0027. 2015.
25. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0034/G. 2015.
26. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0063/G. 2018.
27. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/004682/0000. 2018.
28. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069. 2018.
29. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0075/G. 2019.
30. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0082. 2020.
31. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0085. 2020.
32. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Produktinformation Kaftrio® (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 01.10.2020]
33. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022232>. [Zugriff am: 23.09.2020]