

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: 30.11.2020

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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	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: CFTR-Mutationen mit einer Restfunktion (RF)	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
eCTD	Electronic Common Technical Document
EMA	European Medicines Agency
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
F508del/RF	Heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T
HBE	Humane bronchiale Epithelzellen
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
IVA	Ivacaftor
NaCl	Natriumchlorid
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
RF	Residual Function
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 0 (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 Tezacaftor/Ivacaftor)
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
16704097	EU/1/12/782/007	Ivacaftor 75 mg	28 Filmtabletten
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 zystische Fibrose (cystic fibrosis, CF) beruht auf einem Defekt des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Proteins, einem epithelialen transmembranen Ionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, der Bauchspeicheldrüse sowie vielen weiteren Organen exprimiert wird und für den Transport von Chlorid- und Bicarbonationen wichtig ist. Durch einen Gendefekt ist der Kanal nicht mehr ausreichend vorhanden oder in der Lage, Chlorid- und Bicarbonationen aus der Zelle abzugeben, so dass sich in der Lunge mangels osmotischer Wasseraufnahme aus dem Gewebe ein zäher Bronchialschleim bildet, der nicht abtransportiert werden kann. Dadurch kommt es einerseits zu obstruktiven Lungenkomplikationen und andererseits sind CF-Patienten äußerst anfällig für akute und chronische Lungeninfektionen (1), wodurch es zu progredienter Lungengewebschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

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

Insgesamt sind bis heute 2.102 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (3). Davon werden derzeit 360 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft (4), die in 6 verschiedenen Mutationsklassen, auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Protein-Produktion und -Funktion, zusammengefasst werden (5-7). Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein vollständiges Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u.a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein in die Zellmembran. Bei Mutationen der Klasse III - auch Gating-Mutationen genannt - ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Bei Mutationen der Klasse IV ist die Leitfähigkeit des Ionenkanals beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Für

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Klassifikationssysteme, die 5 Klassen beschreiben, sind die Klassen V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit schwereren bzw. früheren, die Klassen IV-VI mit mildereren bzw. späteren Krankheitsmanifestationen assoziiert (5).

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

Mutationen mit einer sogenannten Residual Function (RF, Restfunktion) sind laut Studienprotokoll der Studie VX15-661-113 (klinische Phase 3 Studie für die vorliegende Indikationserweiterung) definiert als Mutationen, die a) eine Restfunktion des CFTR-Proteins auf Basis phänotypischer Kriterien auf Populationsebene vermuten lassen, also eine - im Vergleich zu Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation (hF508del) sind - weniger stark erhöhte Schweißchlorid-Konzentration (< 86 mmol/L) und eine geringere Prävalenz einer Pankreasinsuffizienz (≤ 50 %) aufweisen und b) in vitro ein Ansprechen auf Ivacaftor zeigten (11). Diese Kriterien treffen auf insgesamt 25 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen zu.

14 dieser 25 möglichen RF-Mutationen bilden das Anwendungsgebiet B des Nutzendossiers und sind nachstehend spezifiziert (Tabelle 2-3). Sofern auf dem zweiten Allel eine F508del-Mutation vorliegt, sind die 14 Mutationen von der Indikation umfasst (12).

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

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

Viele der RF-Mutationen fallen in die Klassen IV-VI. Es ist also entweder die Leitfähigkeit des Chloridionenkanals beeinträchtigt (Klasse IV) oder die Menge des CFTR-Proteins reduziert – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI) der CFTR-Proteine (13-15). Die Krankheitsmanifestation erfolgt häufig später, ist dann jedoch nicht notwendigerweise weniger schwerwiegend als bei Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation (16).

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

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

Chemische Eigenschaften von Tezacaftor und Ivacaftor:

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

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

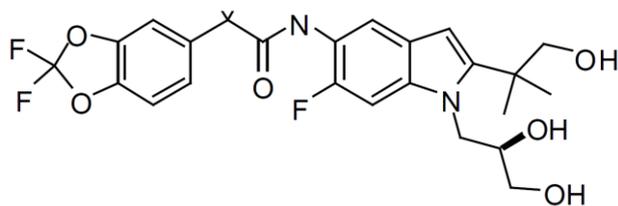


Abbildung 2-1: Strukturformel von Tezacaftor

Ivacaftor (IVA, Strukturformel siehe Abbildung 2-2) verbessert die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle. Der Wirkstoff verlängert die Dauer der Öffnung des durch Phosphorylierung aktivierten Kanals, wodurch die Öffnungswahrscheinlichkeit des Ionenkanals und die Chloridausscheidung aus den Zellen erhöht wird (17, 19). Der genaue molekulare Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

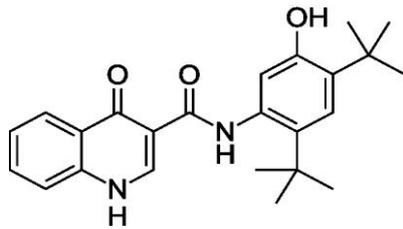


Abbildung 2-2: Strukturformel von Ivacaftor

Wirkmechanismus der Kombinationstherapie Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor)

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

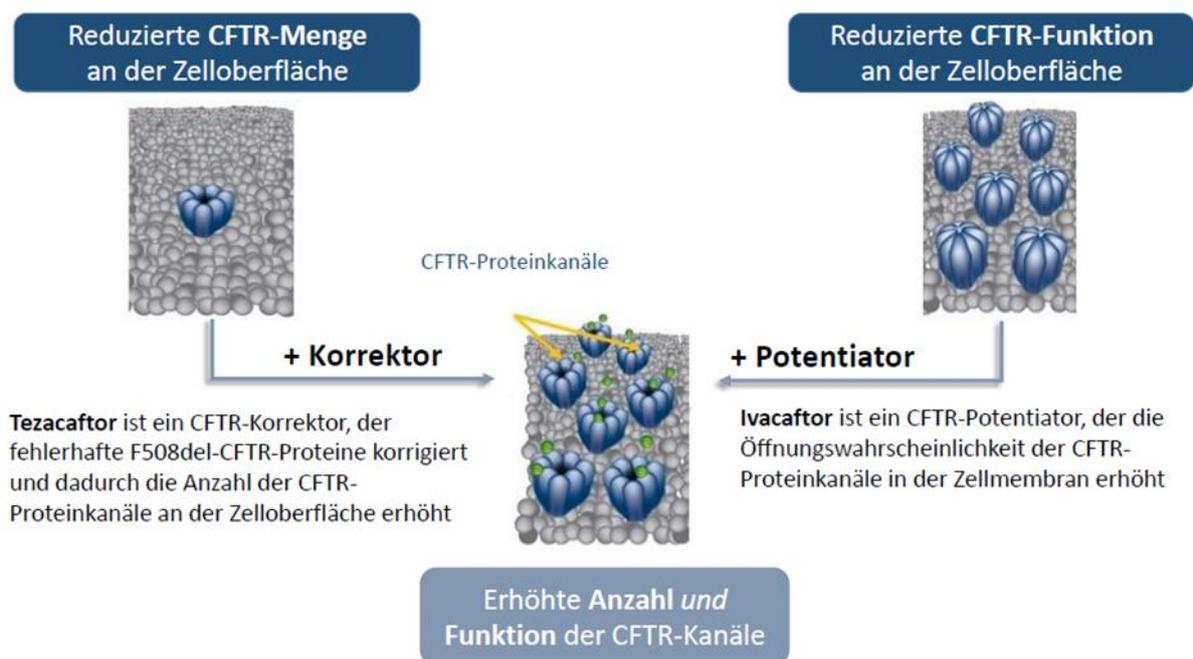


Abbildung 2-3: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Tezacaftor/Ivacaftor-Kombinationstherapie (eigene Darstellung)

Die gleichzeitige Behandlung von humanen bronchialen Epithelzellen (HBE) mit mindestens einer F508del-Mutation mit Tezacaftor und Ivacaftor führte *in vitro* zu einem größeren Anstieg des Chloridionentransports als die Behandlung mit entweder nur Tezacaftor oder nur Ivacaftor (18). Das zeigt, dass die Kombination von Tezacaftor und Ivacaftor wirksamer für die Behandlung der F508del-Mutation ist als jeder der beiden Wirkstoffe allein. Somit stellt Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) eine neue bzw. die erste kausale Behandlungsoption für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF dar,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del),
- die heterozygot bezüglich der F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der 14 ausgewiesenen Residual Function (RF) Mutationen haben (F508del/RF) (12).

Das wirkungsvolle Zusammenspiel von Tezacaftor und Ivacaftor (Abbildung 2-4) wurde in einer klinischen Phase-II-Studie bei diesen Patienten nachgewiesen und resultierte in einer verbesserten Lungenfunktion sowie einer Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration (20).

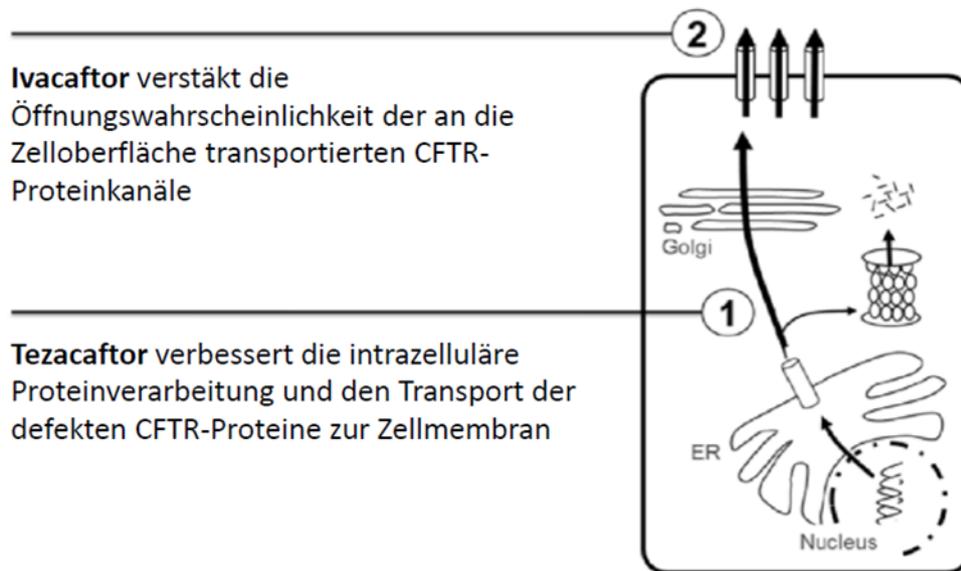


Abbildung 2-4: Wirkmechanismus der Kombinationstherapie Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) (eigene Darstellung)

Das Wirkprinzip von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) entspricht dem der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombinationstherapie (Orkambi®), bei der ebenfalls ein CFTR-Korrektor und ein CFTR-Potentiator zusammen zur Behandlung von Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation eingesetzt werden. Gegenüber der alleinigen bestmöglichen symptomatischen Therapie wurde der zusätzlichen Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor bereits in den zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA ein beträchtlicher (Patienten ab 12 Jahren, (21)) bzw. ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Patienten von 2 bis 5 Jahren, (22), und Patienten von 6 bis 11 Jahren, (23)) zuerkannt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie aus Tezacaftor und Ivacaftor wurde in zwei klinischen Phase-III-Studien bei Patienten ab 12 Jahren mit CF, die 1) homozygot für die F508del-CFTR-Mutation sind (hF508del) oder 2) heterozygot für die F508del-CFTR-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der 14 ausgewiesenen Residual Function (RF) Mutation haben (F508del/RF), bestätigt (24, 25).

Im Rahmen der Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren wurde eine zweiteilige klinische Phase-III-Studie bei Patienten mit CF, die eine hF508del- oder F508del/RF-Mutation im CFTR-Gen haben, durchgeführt (Studie VX15-661-113). Der Teil 113A diente der Untersuchung von Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und Verträglichkeit bei wiederholter Dosierung von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor), über zwei Wochen. In Teil 113B wurde neben PK, Sicherheit und Verträglichkeit auch die Wirksamkeit bei wiederholter Gabe von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) über 24 Wochen untersucht. Die Kombinationstherapie bestehend aus Tezacaftor und Ivacaftor erwies sich als sicher und gut verträglich. Zudem konnte die Wirksamkeit der Kombinationstherapie für die Indikationserweiterung bestätigt werden (26).

Abgrenzung von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) zu anderen in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln

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

Unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation stehen für Patienten mit CF in Deutschland verschiedene medikamentöse Optionen für eine 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. Bereits bei Kindern (wie in der vorliegenden Indikationserweiterung ab dem Alter von 6 Jahren) stellt eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas häufig eine wesentliche klinische Manifestation der CF dar, 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 in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor (mit dem Einnahmemodus Tezacaftor/Ivacaftor als Festkombination (morgens) und Ivacaftor (abends)) bei Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (hF508del) oder heterozygoten F508del-Mutation und einer Residual Function Mutation (F508del/RF) auf dem zweiten Allel im CFTR-Gen direkt an der Ursache der Erkrankung an. Die Behandlung ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert direkt die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. 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. Die Kombination aus Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) ist seit dem 10.10.2018 für CF-Patienten ab 12 Jahren mit einer hF508del- oder F508del/RF-Mutation im CFTR-Gen zugelassen (12).

Dieses Modul 2 bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren. In dieser Altersgruppe ist für Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers), mit Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) nach Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) eine weitere kausale Therapie verfügbar. Das Wirkprinzip von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) entspricht vom Konzept dem von Lumacaftor/Ivacaftor: der Kombination eines CFTR-Korrektors (Tezacaftor bzw. Lumacaftor) mit einem CFTR-Potentiator (Ivacaftor). Im Gegensatz zu Lumacaftor führt Tezacaftor nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential für Arzneimittelwechselwirkungen (18). Insgesamt wird ein gutes Verträglichkeitsprofil erwartet, wie es sich im Rahmen klinischer Prüfungen für Patienten ab 6 Jahren (24-27) sowie im Versorgungsalltag bei Patienten ab 12 Jahren zeigt.

Für Patienten von 6 bis 11 Jahren mit einer F508del/RF-Mutation (Anwendungsgebiet B des Nutzendossiers) steht mit Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) die erste kausale für diese Patientenpopulation zugelassene Therapie zur Verfügung. Diese Teilindikation umfasst 14 CFTR-Mutationen mit einer Restfunktion, falls auf dem zweiten Allel eine F508del-Mutation vorliegt (Tabelle 2-3) (12).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation sind (hF508del).	ja	25.11.2020	A
Behandlung im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (F508del/RF)	ja	25.11.2020	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Fachinformation Kalydeco® (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 4 Monaten 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> ^a (Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034, 2014-09-01-D-133, 2015-12-15-D-200, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500, 2019-09-01-D-431 und 2020-05-15-D-555) ^a	23.07.2012 bzw. 28.07.2014 bzw. 16.11.2015 bzw. 30.11.2018 bzw. 09.12.2019 bzw. 09.06.2020 bzw. 03.11.2020
Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten bei Kindern im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind (hF508del) 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
Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) 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 <i>CFTR</i> -Gen sind oder heterozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).	21.08.2020
^a : Die Nutzenbewertung für Kalydeco-Granulat 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- <i>CFTR</i> -Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im	

CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch ausstehend.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

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

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für Abschnitt 2.1.1:

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

Für Abschnitt 2.1.2:

Sämtliche Informationen zum Wirkmechanismus von Symkevi® entstammen Abschnitt 2.5 des Zulassungsantrages für Symkevi® an die EMA (eCTD 2.5 clinical overview) und der Fachinformation von Kalydeco® (12, 28).

Für Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2:

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annual review of medicine. 2007;58:157–70.
2. O'Sullivan BP and Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet (London, England). 2009;373(9678):1891–904.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB Statistics. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>.
4. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). List of current CFTR2 variants. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://cfr2.org/mutations_history.
5. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet (London, England). 2016;388(10059):2519–31.
6. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H and Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. The international journal of biochemistry & cell biology. 2014;52:47–57.
7. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration; international review of thoracic diseases. 2000;67(2):117–33.
8. Dalemans W, Barbry P, Champigny G, Jallat S, Dott K, Dreyer D, et al. Altered chloride ion channel kinetics associated with the delta F508 cystic fibrosis mutation. Nature. 1991;354(6354):526–8.
9. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Stack JH, Straley KS, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(46):18843–8.
10. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. Molecular biology of the cell. 2016;27(3):424–33.
11. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol VX15-661-113, Version 3.0 19.07.2017.
12. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 27.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf.
13. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A, et al. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. The New England journal of medicine. 1994;331(15):974–80.
14. Sheppard DN, Ostedgaard LS, Winter MC and Welsh MJ. Mechanism of dysfunction of two nucleotide binding domain mutations in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator that are associated with pancreatic sufficiency. The EMBO journal. 1995;14(5):876–83.
15. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE and Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. Nature. 1993;362(6416):160–4.

16. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(3):179–96.
17. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(44):18825–30.
18. van Goor F GP, Hadida S, Burton B, Young T, Selkirk J et al. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661. *Pediatric Pulmonology, The 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference*. 2016;51(S45):274.
19. van Goor F HS, Grootenhuis PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*. 2008;(3):91–120.
20. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, et al. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(2):214–24.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_BAnz.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf.
24. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2017;377(21):2024–35.
25. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *The New England journal of medicine*. 2017;377(21):2013–23.
26. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(5):708-13.
27. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report VX16-661-115, Version 1.0 15.05.2019.
28. Vertex Pharmaceuticals Inc. Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor) - Clinical Overview, eCTD Section 2.5.