

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.05.2021

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Konstellation der mutierten CFTR-Allele und deren Ansprechen auf einen CFTR-Modulator je Anwendungsgebiet.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®)
Handelsname:	Kaftrio®
ATC-Code:	R07AX32

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
16387662	EU/1/20/1468/001	75mg Ivacaftor/50mg Tezacaftor/100mg Elexacaftor	56 Stück

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Die Mukoviszidose oder zystische Fibrose (engl. *Cystic Fibrosis*, CF) ist eine seltene autosomal-rezessive progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind (1). Die Zahl der Erkrankten in Deutschland wird mit 6.463 angegeben (2). Die F508del-Mutation ist in Deutschland mit einer Allel-Häufigkeit von ca. 66 % unter allen CF-Patienten dominierend (2); ähnliche quantitative Verhältnisse gelten auch weltweit (3).

Die CF beruht auf einem Defekt des *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Proteins, einem epithelialen transmembranen Ionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, der Bauchspeicheldrüse sowie vielen weiteren Organen exprimiert wird und für den Transport von Chlorid- und Bikarbonat-Ionen wichtig ist. Durch einen Gendefekt ist der Kanal nicht mehr ausreichend vorhanden oder in der Lage, Chlorid-Ionen aus der Zelle abzugeben, so dass sich, mangels osmotischer Wasseraufnahme aus dem Gewebe, ein zäher Schleim bildet, der nicht abtransportiert werden kann. In der Lunge führt der zähe Bronchialschleim bspw. zu obstruktiven Lungenkomplikationen. CF-Patienten sind daher äußerst anfällig für akute und chronische Lungeninfektionen (4), wodurch es zu progredienter Lungengewebsschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

CF ist jedoch nicht auf pathologische Veränderungen der Lunge beschränkt. Es handelt sich vielmehr um eine schwere, progrediente Multi-Organ-Erkrankung, die sich häufig in einer Pankreas-Dysfunktion, Lebererkrankung mit dem Risiko des Fortschreitens zur Leberzirrhose, Darm-Funktionsstörungen und erhöhter Elektrolyt-Konzentration im Schweiß manifestiert. Darüber hinaus sind fast alle männlichen CF-Patienten unfruchtbar. Dabei ist das Ausmaß der Funktionseinschränkung der betroffenen Organsysteme abhängig von der vorliegenden Mutation im CFTR-Gen (5).

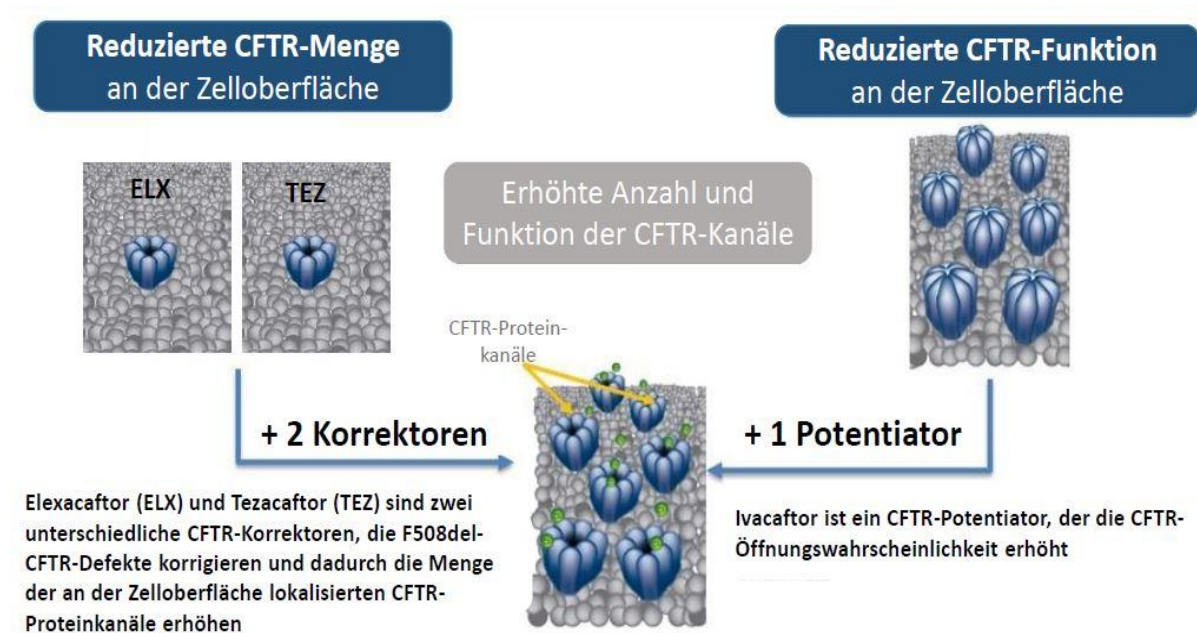
Insgesamt sind heute 2.103 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (6), von denen jedoch nicht alle krankheitsverursachend sind. Die 360 aktuell in der CFTR2-Datenbank als krankheitsverursachend eingestuft Mutationen (3) können auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Protein-Produktion und -Funktion in sechs verschiedene Mutationsklassen zusammengefasst werden (7-9). Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (*Nonsense*, *Frameshift*, größere Deletionen/Insertionen, *Splicing*), durch die kein vollständiges Protein

gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein an die Zelloberfläche. Mutationen der Klasse III werden auch *Gating*-Mutationen genannt; hier ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Für Klassifikationssysteme, die fünf Klassen beschreiben, sind die Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit schwereren, die Klassen IV-VI mit mildereren Krankheitsverläufen assoziiert (7).

Mit der Kombinationstherapie bestehend aus der Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deckt Vertex den hohen therapeutischen Bedarf für einen Großteil der Patienten mit CF. Mit der für das vorliegende Nutzendossier relevanten Indikationserweiterung können zahlreiche weitere CF-Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, von dieser Kombinationstherapie profitieren (Details in den Anwendungsgebieten C, D und E). Im Rahmen der neuen Tripel-Kombination wird der neue CF-Korrektor Elexacaftor (VX-445, ELX) mit dem bereits zugelassenen Kombinationsarzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi® (10)) zu einer Tripel-Festkombination kombiniert, wobei die zusätzliche abendliche Gabe des ebenfalls bereits zugelassenen Arzneimittels Ivacaftor (Kalydeco®) bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Bestandteil des Therapieregimes Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist (11).

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

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



Quelle: eigene Darstellung

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

Ivacaftor verbessert die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle. Der Wirkstoff verlängert die Dauer der Öffnung des durch Phosphorylierung aktivierten Kanals, wodurch die Öffnungswahrscheinlichkeit des Ionenkanals und die Chloridausscheidung aus den Zellen erhöht wird (12, 13).

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

Abbildung 2-2: Strukturformel von Elexacaftor

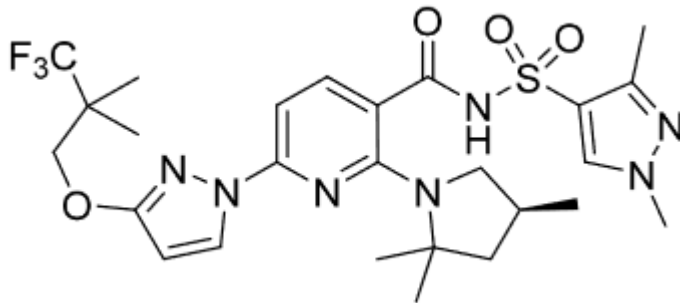


Abbildung 2-3: Strukturformel von Tezacaftor

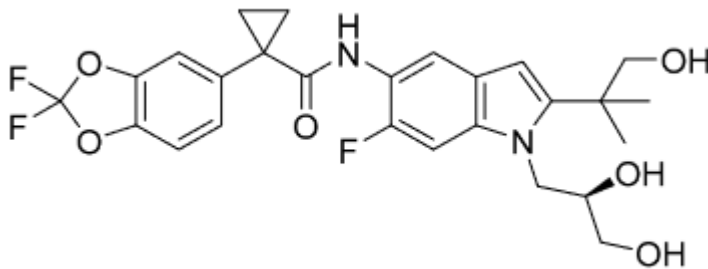
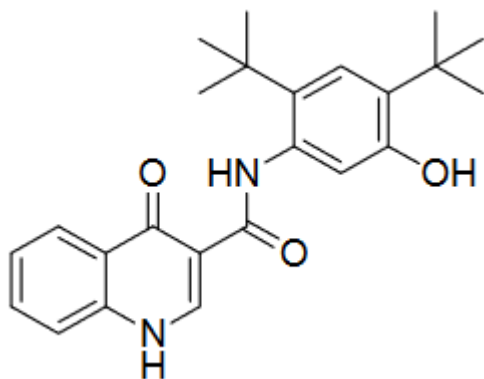


Abbildung 2-4: Strukturformel von Ivacaftor



Die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX (zuzüglich IVA) ist zugelassen für alle Patienten mit CF ab 12 Jahren, welche mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (14).

Das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen ist damit die ausschlaggebende Charakteristik dieser CF-Patienten und auch grundsätzlich für die Wirksamkeit des CFTR-Modulators IVA/TEZ/ELX (zuzüglich IVA) verantwortlich, da die F508del-Mutation auf diesen CFTR-Modulator anspricht.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Erstes Allel	Zweites Allel	Ansprechen des zweiten Allels auf einen CFTR-Modulator	Anwendungsgebiet im Dossier
F508del	Gating	Ja	C
	Restfunktion (RF)	Ja	D
	andere/unbekannt	Ja / Nein (abhängig von der jeweiligen Mutation)	E

Im Folgenden wird auf die Definition der sich aus der Indikation (14) und der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (15) ergebenden zusätzlichen drei Anwendungsgebiete eingegangen. Diese beziehen sich auf die in Tabelle 2-3 genannten drei Anwendungsgebiete, die nicht bereits von den zwei separaten Nutzenbewertungsverfahren (2020-09-01-D-584 und 2020-09-01-D-585) im Rahmen der initialen Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst waren. Zu Beginn wird zunächst beschrieben, wodurch die F508del-Mutation charakterisiert ist.

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

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene AnwendungsgebietePatienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer *Gating*-Mutation auf dem zweiten Allel (Anwendungsgebiet C):

Gating-Mutationen sind Mutationen im CFTR-Gen, die als Klasse III-Mutationen eingestuft werden. Bei diesen Mutationen besteht eine herabgesetzte Funktion der Ionen-Kanäle durch verringerte Öffnungswahrscheinlichkeit. Die R117H-Mutation wird den Klassen III und IV zugeordnet und wird im Anwendungsgebiet C gemeinsam mit den *Gating*-Mutationen dargestellt. Bei dieser Mutation sind die Ionen-Leitfähigkeit und die Regulation der Aktivierung („Gating“) bei ansonsten normaler Anzahl vorliegender CFTR-Kanäle reduziert. Die bisherige separate Betrachtung der R117H-Mutation hatte sich u.a. aus der Chronologie der Zulassungserweiterungen für Ivacaftor ergeben. Bezüglich der Patientencharakteristika ergibt sich keine Notwendigkeit, diese für die Indikationserweiterung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) aufrechtzuerhalten. Auch die EMA hat im Rahmen der Zulassungsverfahren für IVA/TEZ/ELX (zuzüglich IVA) die R117H-Mutation als *Gating*-Mutation beschrieben (16).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von IVA/TEZ/ELX (zuzüglich IVA) bei Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine *Gating*-Mutation (inkl. der R117H-Mutation) aufweisen, wurden in der Zulassungsstudie VX18-445-104 untersucht (17). Im Anwendungsgebiet C sprechen beide Mutationen auf CFTR-Modulation an: *Gating*-Mutationen (inkl. der R117H-Mutation) sprechen auf den Potentiator Ivacaftor (und ggf. auf die Korrektoren Tezacaftor bzw. Elexacaftor) an und tragen somit, zusätzlich zur F508del-Mutation, zur Wirksamkeit bei.

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

Die Krankheitsmanifestation für CF-Patienten mit einer CFTR-Restfunktionsmutation (*Residual Function*, RF) erfolgt häufig später (viele der RF-Mutationen fallen in die Klassen IV-VI), ist dann jedoch nicht notwendigerweise weniger schwerwiegend als bspw. bei homozygoter F508del-Mutation. Die RF-Mutationen, die zum Einschluss in die Studie VX18-445-104 qualifizieren (zusätzlich zu einer F508del-Mutation auf dem anderen Allel), sind im Studienprotokoll dieser Studie aufgelistet (17). Es sprechen beide Mutationen auf CFTR-Modulation an: die Restfunktions-Mutationen sprechen auf den Potentiator Ivacaftor (und ggf. auf die Korrektoren Tezacaftor bzw. Elexacaftor) an und tragen somit, zusätzlich zur F508del-Mutation, zur Wirksamkeit bei.

Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer Mutation auf dem zweiten Allel, die keine Minimalfunktions-, keine *Gating*- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere/unbekannte Mutationen“ - Anwendungsgebiet E):

Alle weiteren Mutationen im CFTR-Gen auf dem zweiten Allel für bezüglich F508del heterozygote Patienten bilden das Anwendungsgebiet E. Da die Zahl der CFTR-Mutationen auf dem zweiten Allel im Anwendungsgebiet E sehr groß ist, sind diese Patienten bezüglich ihres Krankheitsverlaufs nicht generell klassifizierbar. Daher können zu dieser Gruppe bezüglich des

Schweregrads und der Progredienz der CF keine konkreten Aussagen getroffen werden. Dadurch, dass die Patienten eine F508del-Mutation auf einem Allel tragen, ist jedoch davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit zu leichten Verläufen gering ist. IVA/TEZ/ELX (zuzüglich IVA) stellt in diesem Anwendungsgebiet erstmalig eine kausale Therapieoption für Patienten mit einem bisher nicht adressierbaren medizinischen Bedarf dar. Bei diesen Patienten spricht mindestens – wie bei den Patienten in den anderen Anwendungsgebieten – die F508del-Mutation auf CFTR-Modulation an. Je nach vorliegender Mutation kann jedoch auch die zweite Mutation zusätzlich zur Wirksamkeit durch Ansprechen auf mindestens einen der Bestandteile der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX beitragen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX (zuzüglich IVA) ist zugelassen für Patienten mit CF ab 12 Jahren, welche mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (14). Daraus ergeben sich drei Anwendungsgebiete, die in nachfolgender Tabelle 2-4 aufgeführt sind.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Gating</i> -Mutation aufweisen	ja	26.04.2021	C
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Residual Function</i> -Mutation aufweisen			D
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter mit heterozygoter F508del-Mutation und einer Mutation auf dem zweiten Allel, die keine Minimalfunktions-, keine <i>Gating</i> - und keine Restfunktionsmutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere/unbekannte Mutationen“)			E
^a : Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (14).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	21.08.2020
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del)	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben zum Wirkmechanismus sowie ATC-Code wurden den Fachinformationen zu Kaftrio[®], Symkevi[®] sowie Kalydeco[®] entnommen (10, 11, 14).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Merk, D, Schubert-Zsilavec, M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Expert Opin Drug Discov. 2013;8(6):691-708.
2. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
3. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). 2020. List of current CFTR2 variants; Abrufbar unter: https://cftr2.org/mutations_history [Zugriff am: 02.03.2021].
4. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annu Rev Med. 2007;58:157-70.
5. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373(9678):1891-904.

6. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2021. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> [Zugriff am: 02.03.2021].
7. Elborn, JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.
8. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, et al. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;52:47-57.
9. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(2):117-33.
10. European Medicines Agency. EPAR Symkevi[®] Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
11. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco[®] Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
12. van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*. 2008(3):91-120.
13. van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(44):18825-30.
14. European Medicines Agency. EPAR Kaftrio[®] Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (2019-B-257). 2020.
16. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report Kaftrio, Rev. 1. 2020.
17. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol, Vertex Study Number VX18-445-104, Version 1.0. 2019.