

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: 02.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor .....	8
Abbildung 2-2: Strukturformel von Ivacaftor .....	9
Abbildung 2-3: Strukturformel von Tezacaftor .....	9
Abbildung 2-4: Strukturformel von Elexacaftor .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code)
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
ELX	Elexacaftor
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
MF	Minimalfunktion (minimal function)
PZN	Pharmazentralnummer
RF	Restfunktion (residual function)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
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

<b>Wirkstoff:</b>	Ivacaftor – in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) <sup>a</sup>
<b>Handelsname:</b>	Kalydeco®
<b>ATC-Code:</b>	R07AX02
<p>a: Die Kombinationstherapie Ivacaftor – in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) entspricht der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®)</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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	75mg Ivacaftor	28 Stück
14281439	EU/1/12/782/005	150mg Ivacaftor	28 Stück
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 Mukoviszidose oder zystische Fibrose (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 aktuell mit 6.648 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]. In Deutschland (sowie ebenfalls in Nord- und Mitteleuropa) sind daher ca. die Hälfte aller CF-Patienten homozygot für die F508del-Mutation, während generell die Prävalenz und Mutationsverteilung von CF nach geografischem Standort und ethnischer Herkunft variiert [4].

Die CF beruht auf einem Defekt des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Proteins, einem epithelialen transmembranen Ionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, im Pankreas 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 [5], wodurch es zu progredienter Lungengewebschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

CF ist nicht nur auf pathologische Veränderungen der Lunge beschränkt. Es handelt sich vielmehr um eine schwere Multiorganerkrankung, die u. a. häufig mit einer Pankreasinsuffizienz, einer Lebererkrankung mit dem Risiko des Fortschreitens zur Leberzirrhose, Darmfunktionsstörungen und einer erhöhten Elektrolytkonzentration im Schweiß einhergeht. Darüber hinaus sind fast alle männlichen CF-Patienten unfruchtbar. Dabei ist das Ausmaß und die Dynamik der Progression von Funktionseinschränkungen und Organschäden abhängig von der vorliegenden Mutation im CFTR-Gen [6].

Insgesamt sind bis heute 2.107 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt [7], von denen derzeit 382 Mutationen als krankheitsverursachend charakterisiert sind [3]. Auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Proteinproduktion und -funktion werden die einzelnen Mutationen

üblicherweise in sechs verschiedene Mutationsklassen zusammengefasst (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1) [8-10]: Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein vollständiges Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein in die Zellmembran. Bei Mutationen der Klasse III - auch Gating-Mutationen genannt - ist die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Ionenkanals 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). Manche Klassifikationssysteme beschreiben lediglich fünf Mutationsklassen und fassen die Klasse V und VI zu einer Klasse zusammen; andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht.

### **Wirkmechanismus von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor)**

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 CF 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 (wie Elexacaftor, Tezacaftor, Lumacaftor) 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 [11, 12].
- CFTR-Potentioren (wie Ivacaftor) verbessern die Funktion der CFTR-Proteine in der Zellmembran. Ivacaftor z. B. erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal im geöffneten Zustand vorliegt und verbessert dadurch den Transport von Chloridionen [13].

In der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor) wird der CFTR-Potentiator Ivacaftor in Kombination mit der Festkombination Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor (Kaftrio®) gegeben. In dieser neuen Tripel-Kombination sind erstmalig zwei CFTR-Korrektoren (Elexacaftor und Tezacaftor) mit einem CFTR-Potentiator (Ivacaftor) kombiniert worden (siehe Abbildung 2-1). In vitro Untersuchungen zeigen, dass die Tripel-Kombination den CFTR-Chloridionentransport stärker erhöht als die Zweifachkombination (Elexacaftor/Tezacaftor, Elexacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor) oder die einzelne Gabe der Wirkstoffe (Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor) [14, 15]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass neben Ivacaftor auch Elexacaftor Potentiator-Eigenschaften aufweist und somit zusammen mit Ivacaftor synergistisch auf das Proteinprodukt wirkt [16]. Die kombinierte Wirkung der drei Wirkstoffe verbessert die Aktivität der CFTR-Ionenkanalproteine wesentlich.

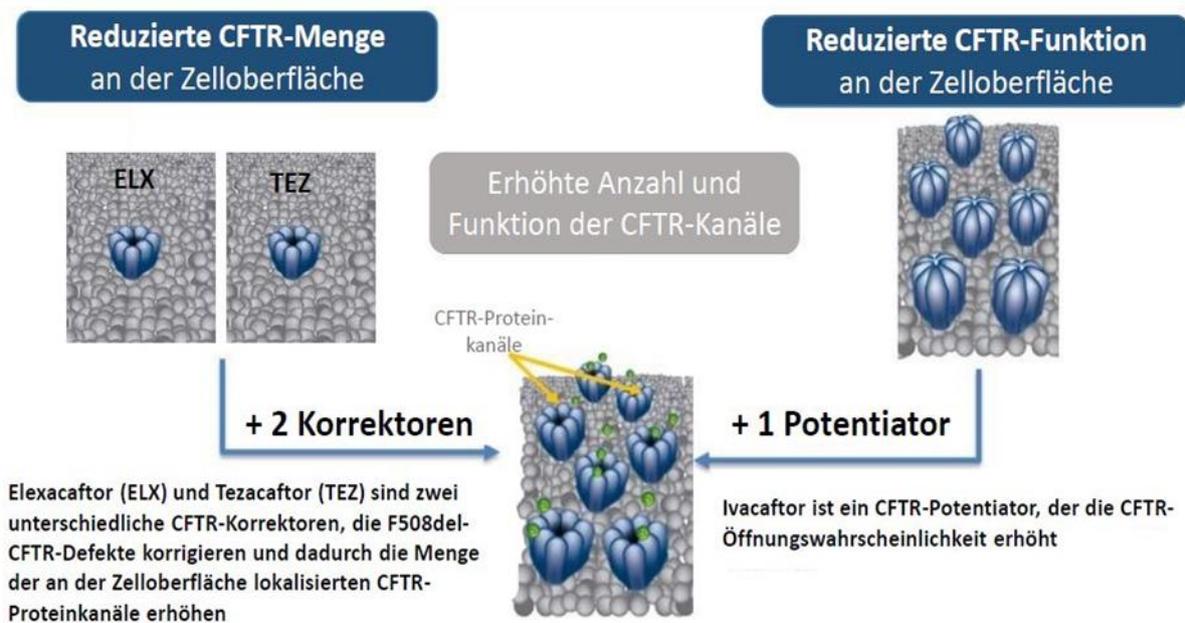


Abbildung 2-1: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor

Quelle: Eigene Darstellung

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ist grundsätzlich das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation auf diese Tripel-Kombinationstherapie anspricht [17]. Mit der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Elxacaftor/Tezacaftor) deckt Vertex den hohen therapeutischen Bedarf für einen Großteil der CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen: Es wird Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation oder eine Restfunktions (residual function, RF)-Mutation aufweisen, eine weitere mit Vorteilen versehene CFTR-Modulatortherapie zur Verfügung gestellt. Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (minimal function, MF)-Mutation tragen oder auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist, erhalten erstmals die Möglichkeit einer kausalen CFTR-Modulatortherapie.

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

**Ivacaftor** (Strukturformel siehe Abbildung 2-2) verbessert die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Ionenkanäle. Der Wirkstoff verlängert die Dauer der Öffnung des durch Phosphorylierung aktivierten Kanals, wodurch die Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals und die Chloridionenausscheidung aus den Zellen erhöht wird [18, 19]. Der genaue molekulare Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

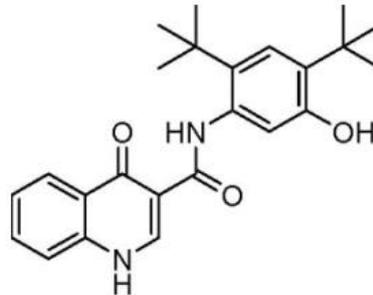


Abbildung 2-2: Strukturformel von Ivacaftor

Quelle: [20]

**Tezacaftor** (Strukturformel siehe Abbildung 2-3) 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 [21]. 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 [21].

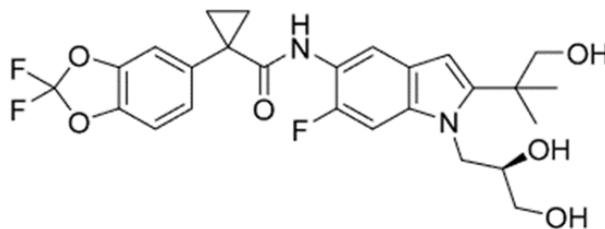


Abbildung 2-3: Strukturformel von Tezacaftor

Quelle: [20]

**Elexacaftor** (Strukturformel siehe Abbildung 2-4) ist ein neuer selektiver CFTR-Korrektor, der wie Tezacaftor spezifisch die Faltung und Prozessierung der durch eine F508del-Mutation defekten CFTR-Proteine korrigiert und somit deren Anzahl in der Zellmembran erhöht. Die Bindung an das CFTR-Protein erfolgt für Elexacaftor und Tezacaftor jeweils an einer anderen Stelle, wodurch die Rationale der Kombination gegeben ist [12]. Sowohl in vitro als auch in vivo wird so eine deutlich erhöhte Wirksamkeit erreicht [14].

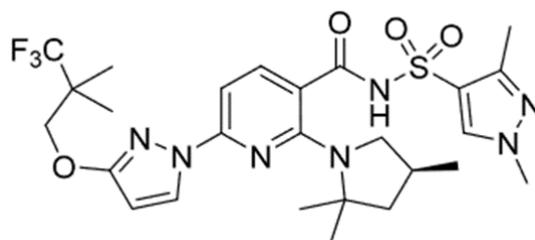


Abbildung 2-4: Strukturformel von Elexacaftor

Quelle: [20]

Die Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor) ist bereits in Patienten ab 12 Jahren zugelassen, die homo- bzw. heterozygot für die F508del-Mutation sind. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in drei klinischen Phase-III-Studien bei Patienten ab 12 Jahren mit CF, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt [22-24].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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].

Ivacaftor ist zugelassen im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [25, 26]. Daraus ergeben sich die in nachfolgender Tabelle 2-3 aufgeführten Anwendungsgebiete.

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) <sup>a</sup>	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>b</sup>
Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (Patienten mit F508del/MF-Mutation).	ja	07.01.2022	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) <sup>a</sup>	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>b</sup>
Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Patienten mit hF508del-Mutation).	ja	07.01.2022	B
Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen (Patienten mit F508del/Gating-Mutation).	ja	07.01.2022	C
Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen (Patienten mit F508del/RF-Mutation).	ja	07.01.2022	D
Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation).	ja	07.01.2022	E
a: Der Wortlaut der SmPC wurde hier entsprechend der einzelnen Anwendungsgebiete angepasst. b: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

- European Public Assessment Report (EPAR) Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [26]

### 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 2-4 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kalydeco® Filmtabletten werden angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul>	21.08.2020
Kalydeco® Filmtabletten werden angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul>	26.04.2021
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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.

- Fachinformation zu Kalydeco® [13, 27]

### 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 einer älteren Version der Fachinformation von Kalydeco® entnommen [13].

#### Für Abschnitt 2.1.2:

Die Informationen zum Wirkmechanismus entstammen den Fachinformationen von Kalydeco® und Kaftrio® [12, 13], präklinischen und klinischen Studien sowie weiterführender Primär- und Sekundärliteratur und öffentlich zugänglichen Quellen.

**Für Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2:**

Die Angaben entstammen dem aktuellen EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [26] sowie der Fachinformation von Kalydeco® [13, 27].

**2.4 Referenzliste für Modul 2**

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

1. Merk D, Schubert-Zsilavec M. Repairing mutated proteins - development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8:691-708.
2. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021. Verfügbar unter: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/Berichtsband\\_2020.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf). [Zugriff am: 30.11.2021]
3. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). CFTR2 Variant List History. 2021; Verfügbar unter: [https://cfr2.org/mutations\\_history](https://cfr2.org/mutations_history).
4. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):403-9.
5. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine.* 2007;58:157–70.
6. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England).* 2009;373(9678):1891–904.
7. Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB Statistics. 2021; Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>.
8. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England).* 2016;388(10059):2519–31.
9. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, 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.
10. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2000;67(2):117–33.
11. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® 100 mg/125 mg/200 mg/125 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
12. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
13. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
14. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1612-20.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX18-445-106. A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. 2020.
16. Shaughnessy CA, Zeitlin PL, Bratcher PE. Elexacaftor is a CFTR potentiator and acts synergistically with ivacaftor during acute and chronic treatment. *Scientific Reports*. 2021;11(1):19810.
17. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 06.10.2021]
18. 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.
19. van Goor F HS, Grootenhuis P. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*. 2008;(3):91–120.
20. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 2020. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriff am: 09.12.2021]
21. van Goor F, Grootenhuis P, Hadida S, Burton B, Young T, J S, et al. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661 (Poster 217). Presented at the 30th , half Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, Florida, October 27-29. *Pediatric Pulmonology, The 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference*. 2016;51(S45):274.
22. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-8.
23. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19.
24. Barry PJ, Mall MA, Alvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-25.
25. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>. [Zugriff am: 12.01.2022]
26. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>. [Zugriff am: 12.01.2022]

27. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.