

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco)

Vertex Pharmaceuticals Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.08.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Ivacaftor	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	Zystische Fibrose (engl. <i>cystic fibrosis</i>)
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CYP	Cytochrom P450
EU	Europäische Union
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (engl. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am altersabhängigen Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LS-MW	<i>Least Squares-Mittelwert</i>
MCID	Minimale klinisch relevante Differenz (engl. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MW	Mittelwert
PE	Pulmonale Exazerbation
P-gp	P-Glycoprotein
SD	Standardabweichung (engl. <i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Anschrift:	Josephspitalstr. 15 80331 München Germany

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

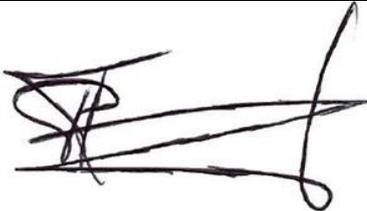
Name:	Raymond Francot
Position:	Country Manager Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Adresse:	Josephspitalstr. 15 80331 München Germany
Telefon:	+49 89 20 70 40-160
Fax:	+49 89 20 70 40-162
E-Mail:	raymond_francot@vrtx.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited
Anschrift:	Cardinal Point Park Road Rickmansworth Herts WD3 1RE Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor
Handelsname:	Kalydeco
ATC-Code:	R07AX02

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ivacaftor stellt die erste und einzige ursächliche Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) dar und erhöht die Funktionsfähigkeit defekter *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Proteinkanäle. Das CFTR-Protein ist ein Chloridkanal, der an der Oberfläche von Epithelzellen in vielen Organen vorkommt und eine wichtige Rolle bei der Regulation der Resorption und Sekretion von Wasser und Salz einnimmt. Die Dauer, während derer CFTR-Proteinkanäle im geöffneten Zustand vorliegen, ist bei CFTR-Proteinen mit sogenannten Gatingmutationen stark verkürzt. Diese verfügen daher über eine eingeschränkte Fähigkeit zum Transport von Chloridionen. Bei Patienten mit Gatingmutationen im CFTR-Gen liegt dieser Defekt der Symptomatik der zystischen Fibrose zugrunde.

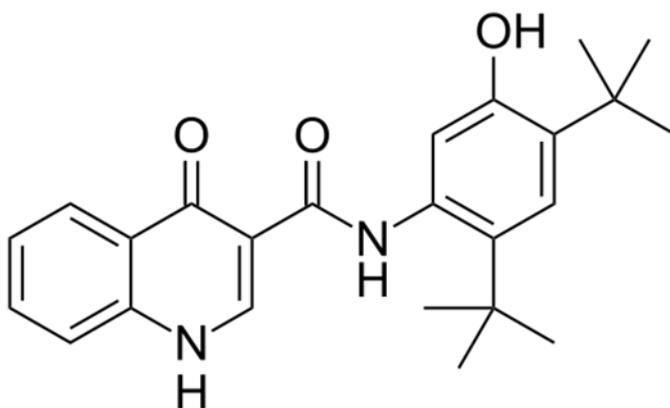


Abbildung 1: Strukturformel von Ivacaftor

Ivacaftor setzt beim CFTR-Protein an und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Proteinkanal im geöffneten Zustand vorliegt und dadurch der Transport von Chloridionen verbessert wird (Potentiatoreffekt). Ivacaftor erhöht den Transport von Chloridionen bei allen CFTR-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

assoziierten Gatingmutationen um mehr als das 10-fache gegenüber dem Ausgangswert. Allerdings weist nur ein kleiner Teil (ca. 3%) der Patienten mit zystischer Fibrose eine Gatingmutation auf.

Ivacaftor ist erster Vertreter einer neuartigen Medikamentenklasse zur ursächlichen Behandlung der zystischen Fibrose, der sogenannten CFTR-Modulatoren. Zurzeit existieren keine anderen auf dem Markt verfügbaren Medikamente, welche dieser pharmakologischen Klasse angehören und mit dem funktionsgestörten CFTR-Kanal interagieren.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gatingmutationen (Klasse 3) im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	28.07.2014	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Es handelt sich bei dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet ausnahmslos um Gatingmutationen des CFTR-Gens, also einen Mutationstyp, bei dem Ivacaftor bereits 2012 (für den Effekt bei der Gatingmutation G551D) einen beträchtlichen Zusatznutzen vom G-BA attestiert bekam.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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 zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: 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 zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen. → Kodierung A des Nutzendossiers zu Ivacaftor vom 14.08.2012	23.07.2012

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	<i>Best Supportive Care</i>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es handelt sich bei Ivacaftor (Kalydeco) um das erste und einzige zugelassene Präparat zur ursächlichen Behandlung der zystischen Fibrose und der zugrunde liegenden Fehlfunktion des CFTR-Kanals aufgrund einer Gatingmutation im CFTR-Gen. Sämtliche derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind lediglich symptomatische Therapien bzw. Versuche der Kontrolle der mit CF einhergehenden Komplikationen. Daher ist es nicht möglich, eine einzelne oder klar definierte kombinierte pharmakologische Therapieoption als zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Neben der Heil- und Hilfsmittelanwendung sowie Physiotherapie zur Sekretlockerung besteht die einzige nichtmedikamentöse Therapie in der Lungentransplantation, die sich jedoch nur für limitierte Patientenpopulationen eignet und ihre eigenen Risiken vor und nach der Transplantation mit sich bringt.

Aufgrund des Fehlens einer spezifischen, einzelnen Therapieoption wurde im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers die *Best Supportive Care* (BSC, beste unterstützende Behandlung) als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt. Dabei handelt es sich um die individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmte Kombination von (nur zum Teil für CF zugelassenen) Medikamenten sowie Heil- und Hilfsmitteln zur Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome, wie Infektionen, Inflammationen, Obstruktionen der

Atemwege durch zähen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Nach EU Orphan-Drug-Benennung EU/3/08/556 wurde Ivacaftor der Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens zugesprochen. Daher gilt der Zusatznutzen von Ivacaftor nach Verfahrensordnung des G-BA durch die Zulassung als belegt. Unabhängig davon kann der Zusatznutzen auch aufgrund der überzeugenden Datenlage belegt werden.

Die Ergebnisse der Studie VX12-770-111 werden zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Sie beziehen sich auf die Veränderung nach 8 Wochen Behandlung gegenüber dem Baselinewert.

Lebensqualität:

Die Behandlung mit Ivacaftor verbessert die Lebensqualität signifikant und relevant. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R Fragebogens war unter Ivacaftor größer als unter Placebo (8,94 Punkte vs. -0,67 Punkte), der Behandlungseffekt betrug 9,61 Punkte (95% KI: [4,49; 14,73]), war statistisch signifikant ($p=0,0004$) und überschritt die klinische Relevanzschwelle um mehr als das Doppelte.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion

Die Behandlung mit Ivacaftor verbessert die Lungenfunktion signifikant und relevant. Die mittlere absolute Veränderung des Anteils des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert ($FEV_1\%$) war unter der Behandlung mit Ivacaftor größer als unter Placebo (7,49% vs. -3,19%) bei einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt von 10,68% (95% KI: [7,26; 14,10], $p<0,0001$).

Morbidität: Veränderung des Körpergewichts in Form des BMI

Das Körpergewicht erhöht sich unter Ivacaftor signifikant und relevant und verbessert die mit dem Krankheitsbild einhergehende Gedeihstörung bei Kindern.

Die mittlere absolute Veränderung des BMI war unter Ivacaftor größer als unter Placebo ($0,68 \text{ kg/m}^2$ vs. $0,02 \text{ kg/m}^2$), der Behandlungseffekt betrug $0,66 \text{ kg/m}^2$ (95% KI: [0,34; 0,99])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Der altersabhängige z-Wert des BMI verbesserte sich unter Ivacaftor im Gegensatz zu Placebo (0,24 vs. -0,04). Der Behandlungseffekt betrug 0,28 Punkte (95% KI: [0,12; 0,45]) und war ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,001$).

Morbidität: Pulmonale Exazerbationen

Unter der Behandlung mit Ivacaftor litten weniger Patienten unter pulmonalen Exazerbationen als unter Placebo. Statistische Signifikanz konnte durch die bei niedriger Prävalenz der Erkrankung geringe Patientenzahl und die geringe Anzahl an Exazerbationen im Beobachtungszeitraum nicht erreicht werden. Ein signifikanter Effekt ist bei höherer Patientenzahl und/oder längerer Behandlungsdauer wahrscheinlich, wie in Studie 102 und 103 in Anwendungsgebiet A gezeigt. Da es sich bei der dort untersuchten G551D-Mutation ebenfalls um eine Gatingmutation handelt, sind die Ergebnisse mutmaßlich übertragbar.

Mortalität:

Der Behandlungseffekt von Ivacaftor auf die Mortalität folgt aus der Veränderung der Lungenfunktion, die stärkster Prädiktor für die Mortalität ist, und des BMI. Aufgrund der statistisch signifikanten Behandlungseffekte in diesen Parametern zugunsten von Ivacaftor ist von einer geringeren Mortalität der behandelten Patienten auszugehen.

Sicherheit:

Der Gesamtanteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) war unter Ivacaftor geringer als unter Placebo (73,7% vs. 83,8%), ebenso die Inzidenz schwerwiegender UE (10,5% vs. 18,9%).

Die häufigsten UE traten unter Ivacaftor seltener auf als unter Placebo (infektiöse pulmonale Exazerbationen: 23,7% vs. 29,7%; Husten: 15,8% vs. 18,9%).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Zusatznutzen von Ivacaftor als *Orphan Drug* gilt durch die Zulassung als belegt. Der Zusatznutzen besteht in Folgendem:

Lebensqualität

1. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, wird gegenüber der alleinigen BSC signifikant und klinisch bedeutsam weit über die MCID verbessert.

Morbidität

2. Die Behandlung mit Ivacaftor führt gegenüber der alleinigen BSC zu einer deutlichen und robusten Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent.
3. BMI und altersabhängige z-Werte des BMI werden unter Behandlung mit Ivacaftor gegenüber der alleinigen BSC signifikant und beständig verbessert, welches mit einem verbesserten Wachstum und einer Verbesserung der CF-assoziierten typischen Gedeihstörung einhergeht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

4. Unter Ivacaftor litten numerisch weniger Patienten unter pulmonalen Exazerbationen als unter Placebo..

Mortalität:

5. Aufgrund der statistisch signifikanten Behandlungseffekte bezüglich Lungenfunktion und BMI zugunsten von Ivacaftor ist von einer geringeren Mortalität der behandelten Patienten auszugehen.

Sicherheit/Verträglichkeit

6. Unter Ivacaftor treten weniger Nebenwirkungen in Form unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse auf als unter der alleinigen BSC.

Der Zusatznutzen von Ivacaftor nach Subgruppen

Folgende Unterschiede zwischen Subgruppen wurden beobachtet:

- Im Vergleich zu älteren Patienten zeigten Patienten zwischen 6 und 11 Jahren einen kleineren, jedoch klinisch signifikanten, Behandlungseffekt bezüglich des FEV₁% sowie einen größeren Unterschied bezüglich des BMI. Dies ist möglicherweise mit der weniger ausgeprägten Lungenerkrankung im jüngeren Alter zu erklären.
- Patienten aus Europa zeigten größere Behandlungseffekte als Patienten aus Nordamerika; alle Behandlungseffekte waren jedoch über beide geografischen Regionen hinweg statistisch signifikant ($p < 0,05$).
- Patienten mit einer *P. aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn zeigten einen größeren Behandlungseffekt zugunsten von Ivacaftor bezüglich des BMI, des altersabhängigen z-Werts des BMI sowie der Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.

Der therapierelevante Nutzen für Patienten mit CF besteht in der Verbesserung der Lebensqualität, der Linderung der mit CF assoziierten Lungenerkrankung sowie der Verbesserung des Ernährungszustands und damit der Verringerung der mit CF verbundenen Morbidität. Dies wird insbesondere anhand der robusten, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der krankheitsbedingten Lebensqualität (CFQ-R), der Lungenfunktion (FEV₁%) sowie des Körpergewichts (BMI) deutlich. Die Ergebnisse der Behandlung mit Ivacaftor decken somit die Punkte 1 bis 3 der für einen beträchtlichen Zusatznutzen geforderten Eigenschaften eines Medikaments ab.

Darüber hinaus ist zu erwarten, dass die erzielten therapeutischen Effekte einen substantiellen Einfluss auf die Lebenserwartung der Patienten haben werden. Zwar ist eine direkte Beurteilung des therapeutischen Effekts von Ivacaftor auf die mit CF assoziierte Mortalität nicht möglich, die Ergebnisse eines mathematischen Simulationsmodells (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.4) zeigen jedoch eine Verdoppelung der verbleibenden Lebenserwartung mit Ivacaftor vs. alleiniger BSC.

Fazit

- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 6 Jahren und älter zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R-Fragebogen gegenüber der alleinigen BSC.
- Bei Patienten mit CF im Alter von 6 Jahren und älter führt die Therapie mit Ivacaftor zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV₁%) im Vergleich zur alleinigen BSC. FEV₁% ist auch ein etablierter prognostischer Faktor für die Mortalität bei CF.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 6 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Verbesserungen bezüglich des altersentsprechenden Gewichts gegenüber der alleinigen BSC und zeigt somit bei Kindern und Jugendlichen eine Verbesserung der CF-assoziierten typischen Gedeihstörung.
- Es ist aufgrund der signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion und der Gewichtszunahme von einer Verbesserung der Morbiditätsrisiken unter der Therapie mit Ivacaftor im Vergleich mit alleiniger BSC auszugehen. Dies sollte auch die Mortalität positiv beeinflussen. Die EMA betrachtet die Lungenfunktion als wichtigsten klinischen Prädiktor der Mortalität.
- Die geringe Inzidenz unerwünschter Ereignisse sowie das Ausbleiben von Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor zeigt die Verträglichkeit der Therapie mit Ivacaftor im Dosierungsregime von zweimal täglich 150 mg im Zeitraum von 8 Wochen.
- Der Behandlungseffekt für alle Endpunkte wurde in den Subgruppenanalysen bestätigt. Es besteht kein Hinweis darauf, dass Ivacaftor bei bestimmten Patientengruppen nicht wirksam sein könnte.

Aus diesen Gründen wird der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen BSC im Rahmen dieses Nutzendossiers insgesamt als **beträchtlich** quantifiziert.

Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX12-770-111 wird die Datenlage zum Nachweis eines Beleges für einen Zusatznutzen als ausreichend betrachtet. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der BSC als hoch bewertet, welches sich in einem **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für folgende Patientenpopulation niederschlägt:

- Patienten mit CF im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Ivacaftor ist der erste CFTR-Modulator, der eine gezielte Verbesserung der CFTR-Funktion mit einem klinischen Nutzen für an CF leidende Patienten mit einer Gatingmutation im CFTR-Gen erreicht. Eine konsistente, klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der CF-Symptomatik wurde in der Phase-III-Studie VX12-770-111 spezifisch bei folgender Patientenpopulation nachgewiesen:

- Patienten mit CF im Alter von 6 Jahren oder älter einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

In dieser Patientenpopulation befinden sich laut Qualitätsbericht Mukoviszidose 2012 ca. 4 Patienten in Deutschland. Bei 86,46% in der gesetzlichen Krankenkasse (GKV) Versicherten entsprechen 3-4 Patienten in der GKV der Patientenpopulation, auf die sich das vorliegende Nutzendossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit CF leiden an einer schweren, progressiven Organdysfunktion, die sich hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert, lebensbedrohliche Manifestationen zur Folge hat, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark einschränkt. Aufgrund der unbefriedigenden zur Verfügung stehenden Therapieansätze beträgt das derzeitige mittlere Todesalter von mit CF geborenen Personen in Deutschland 31,9±13,2 Jahre. Die Erkrankung und deren Behandlung gehen sowohl für die Patienten als auch für die mit der Pflege betrauten Familienangehörigen mit einer hohen körperlichen und psychischen Belastung einher.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für wirksamere Therapieoptionen gegen die zystische Fibrose. Bisherige Versuche, den zugrunde liegenden Defekt mittels Gentherapie zu korrigieren, sind fehlgeschlagen. Neuartige Therapieansätze, die gegen den ursächlichen Defekt beim Ionentransport gerichtet sind und die Funktion des CFTR-Proteins korrigieren, stellen eine Möglichkeit dar, die mit der Krankheit einhergehende Morbidität zu verringern und wohl auch die Lebensspanne der an CF leidenden Personen zu verlängern. Zudem besteht die Möglichkeit, in einem frühen Stadium der Krankheitsprogression einzugreifen und dabei die Entstehung von Endorganschäden zu limitieren, welches wiederum die Morbidität verringern und das Leben verlängern kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	3-4
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	beträchtlich	3-4
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
B	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von ≥6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	271.481,76 bis 271.483,26	814.445,29 bis 814.449,79 (3 Patienten) 1.085.927,06 bis 1.085.933,06 (4 Patienten)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
814.445,29 bis 1.085.933,06

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	271.481,76 bis 271.483,26	814.445,29 bis 814.449,79 (3 Patienten) 1.085.927,06 bis 1.085.933,06 (4 Patienten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
814.445,29 bis 1.085.933,06

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	21.782 - 31.667	65.346 – 95.001 (3 Patienten) 87.128 – 126.668 (4 Patienten)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung; N/A: keine Angabe.</p> <p>b: Die <i>Best Supportive Care</i> richtet sich nach dem Schweregrad der zystischen Fibrose sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Kalydec sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse 3) in mindestens einem Allel des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Ältere Patienten, Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kalydeco bei Patienten über 65 Jahren sowie unter 6 Jahren wurden nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zur Vorsicht wird geraten bei der Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine reduzierte Dosis von 150 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten wird daher nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In diesem Fall sollte mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag begonnen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte Kalydeco in einer Dosis von 150 mg zweimal wöchentlich eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren sollte Kalydeco einmal täglich als Tagesdosis von 150 mg eingenommen werden.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Es werden Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Patienten, bei denen es während der Behandlung zu einem unerklärlichen Anstieg der Transaminasenspiegel kommt, sollten bis zur Rückbildung der pathologischen Werte engmaschig kontrolliert werden, und nach einer Beurteilung des Nutzens und der Risiken der Behandlung für den einzelnen Patienten ist eine Fortsetzung der Behandlung abzuwägen.

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten im Zustand nach Organtransplantation wurde Kalydeco nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Arzneimittel, welche die CYP3A-Aktivität hemmen oder induzieren können deshalb die Pharmakokinetik von Ivacaftor beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. Die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Kalydeco führen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Ivacaftor ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor und kann die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über das CYP3A-System metabolisiert werden, modifizieren. In-vitro-Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Ivacaftor die Aktivität von CYP2C9 hemmen kann. Ivacaftor ist ein schwacher Hemmer von P-Glykoprotein (P-gp) und kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die Substrate von P-gp sind, erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).