

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ivacaftor (Kalydeco)

Vertex Pharmaceuticals Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.08.2014

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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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: Wirkung von Ivacaftor auf den Chloridtransport bei verschiedenen CFTR-Gatingmutationen <i>in vitro</i>	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Ivacaftor	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CL/F	Scheinbare <i>Clearance</i>
CF	Zystische Fibrose (engl. <i>cystic fibrosis</i>)
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CYP	Cytochrom P450
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
KI	Konfidenzintervall
M1	Hydroxymethyl-Ivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftor-Carboxylat (Metabolit 6)
MDR1	<i>Multidrug-Resistance-Protein 1</i>
MW	Mittelwert
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung (engl. <i>Standard Deviation</i>)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
WHO	<i>World Health Organization</i>

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 □ (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor
Handelsname:	Kalydeco
ATC-Code:	R07AX02

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

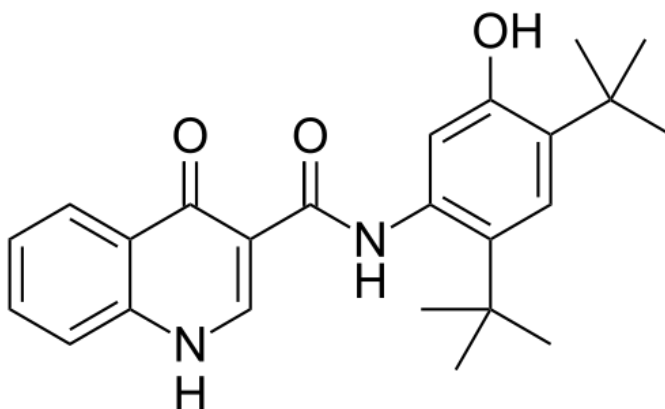
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9921463	EU/1/12/782/001-002 [1]	150mg	56 Tabletten [2]

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.

Ivacaftor stellt die erste und einzige ursächliche Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) dar. Ivacaftor erhöht die Funktionsfähigkeit defekter *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Proteinkanäle [3, 4]. 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 [5]. Die Dauer, während derer CFTR-Proteinkanäle im geöffneten Zustand vorliegen, ist bei CF-Patienten mit sogenannten Gatingmutationen stark verkürzt. Diese verfügen daher nur über eine eingeschränkte Fähigkeit zum Transport von Chloridionen (Gatingdefekt). Bei Patienten mit Gatingmutationen im CFTR-Gen liegt dieser Defekt der Symptomatik der zystischen Fibrose zugrunde [4].

Bei Ivacaftor, auch als VX-770 oder Kalydeco bezeichnet, handelt es sich um ein kleines Molekül mit hoher Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme (Strukturformel siehe Abbildung 1). Es verbessert die Funktion des CFTR-Proteins signifikant [3]. Damit ist Ivacaftor erster Vertreter einer neuartigen Medikamentenklasse bei der 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.



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) [4]. *In vitro* zeigt Ivacaftor eine hohe Selektivität für CFTR, während es nicht in der Lage ist, mit zahlreichen anderen Rezeptoren und Enzymen zu

interagieren oder deren Aktivität zu modulieren. Die Ergebnisse von *in vitro*-Studien zeigten, dass

Abbildung 1: Strukturformel von Ivacaftor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor den Transport von Chloridionen bei allen untersuchten CFTR- Gatingmutationen um mehr als das 10-fache gegenüber dem Ausgangswert erhöhte.

Tabelle 2-3 zeigt den Effekt von Ivacaftor auf den Chloridtransport bei verschiedenen Mutationen im CFTR-Gen [6].

Tabelle 2-3: Wirkung von Ivacaftor auf den Chloridtransport bei verschiedenen CFTR-Gatingmutationen *in vitro*.

CFTR-vermittelter Chloridtransport					
Mutation	Ausgangswert (% des Normwertes)		Mit Ivacaftor (% des Normwertes)		Vielfaches über dem Ausgangswert
	MW	SEM	MW	SEM	
G551D	1,0	0,5	55,3	6,3	55,3
G178R	2,9	0,5	87,2	8,2	30,1
S549N	1,6	0,4	95,7	6,5	59,8
S549R	0,02	0,0	21,0	6,1	1050,0
G551S	9,7	0,7	157,6	8,2	16,2
G970R	1,6	0,6	48,8	9,8	30,5
G1244E	0,3	0,1	38,9	2,2	129,7
S1251N	3,9	0,7	98,2	8,6	25,2
S1255P	0,8	0,3	58,5	12,9	73,1
G1349D	1,7	0,5	79,3	4,1	46,7

MW: Mittelwert; SEM: Standardfehler des Mittelwerts

Resorption:

Ivacaftor wird oral resorbiert und erreicht die maximale Konzentration nach etwa 4,0 Stunden (Median) nach dem Essen [2]. Gemäß *in vitro*-Studien zu Ivacaftor ist die Substanz kein Substrat des Multidrug-Resistance-Proteins 1 (MDR1). Dieses scheint stattdessen von Ivacaftor und dessen Metabolit, M1 (Hydroxymethyl-Ivacaftor) inhibiert zu werden.

Die Einnahme von Ivacaftor in Form einer Polyethylenglykol-Lösung nach dem Essen in einer Einzeldosis zwischen 25 und 800 mg zeigte bei gesunden männlichen Probanden eine mit der Dosis proportional zunehmende Exposition [7]: Die maximale gemessene Konzentration von Ivacaftor nimmt innerhalb der Dosisspanne von 25 und 375 mg proportional zu, bei Dosen über 375 mg jedoch unterproportional.

Bei der Gabe von Mehrfachdosen an Ivacaftor (2x täglich 150 mg) bei gesunden Probanden besteht eine Sättigung der Exposition gegenüber Ivacaftor spätestens ab Tag 5 [6].

Für alle Patienten mit den bisher entsprechend untersuchten CFTR-Mutationen besteht bei Einnahme von 150 mg 2x täglich weitestgehend vergleichbare Exposition gegenüber Ivacaftor.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Variabilität der Pharmakokinetik von Ivacaftor stellte sich bei Teilnehmern zwischen 6 und 11 Jahren als höher dar als bei älteren Probanden, besonders bezüglich der minimalen gemessenen Konzentration. Jedoch stellte sich in Zusammenschau aller Faktoren wie Plasmaspiegel, Verteilungsvolumen, Clearance und Elimination auch hier die Dosierung von 150 mg 2x täglich als optimal heraus [6].

Distribution:

Die Bindung von Ivacaftor an menschliche Blutplasmae Proteine beträgt mehr als 99%, und die Bindung der Metabolite M1 und M6 (Ivacaftor-Carboxylat) beträgt mehr als 98% [6]. Dabei bindet Ivacaftor primär an saures Alpha-1-Glykoprotein und Albumin, während es keine Bindungsaffinität zu menschlichen Erythrozyten aufweist.

Biotransformation:

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Ivacaftor hauptsächlich über die 3A-Isozyme des Cytochrom P450 (CYP) metabolisiert wird [6]. Bei M1 und M6 handelt es sich um die beiden primären Metaboliten von Ivacaftor im menschlichen Organismus. M1 verfügt über etwa 1/6 der Aktivität von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv betrachtet, während M6 weniger als 1/50 der Aktivität von Ivacaftor aufzeigt und entsprechend nicht als pharmakologisch aktiv bezeichnet wird.

Ausscheidung:

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 133 mg an ¹⁴C-Ivacaftor bei gesunden Probanden wurden 95% der Gesamtradioaktivität ausgeschieden (88% davon im Stuhl und 7% im Urin) [6]. Insgesamt wurden 2,5% von Ivacaftor unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden, während die Menge an unverändertem Ivacaftor im Urin vernachlässigbar war (<0,01% nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 500 mg).

Nach Einnahme einer oralen Einzeldosis nach dem Essen wurde eine scheinbare terminale Halbwertszeit von 12 Stunden ermittelt [6]. Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) von Ivacaftor nach Einnahme einer oralen Einzeldosis vom 275 mg Ivacaftor nach dem Essen war bei gesunden Erwachsenen und bei Probanden mit CF ähnlich: sie betrug 12,1 l/h (Standardabweichung [SD]: ±5,0 l/h) bei gesunden Probanden und 12,4±5,9 l/h bei Probanden mit CF. In einem Populationsmodell für 18-jährige Männer mit einem Körpergewicht von 70 kg betrug der Schätzer für CL/F im Mittel 19,0 l/h (95%-iges KI: 17,5; 20,5).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ivacaftor ist erster Vertreter einer neuartigen Medikamentenklasse zur ursächlichen Behandlung der zystischen Fibrose, der sogenannten CFTR-Modulatoren. Zurzeit existieren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

keine anderen auf dem Markt verfügbaren Medikamente, welche dieser pharmakologischen Klasse angehören und mit dem funktionsgestörten CFTR-Kanal interagieren [3].

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

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

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

- European Medicines Agency, EPAR summary for the public [1]
- Fachinformation zu Kalydeco [2]

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen [2]. → Kodierung A des Nutzendossiers zu Ivacaftor vom 14.08.2012	23.07.2012 [1]

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.

- European Medicines Agency, EPAR summary for the public [1]
- Fachinformation zu Kalydeco [2]

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für Abschnitt 2.1.1:

Der ATC-Code wurde der aktuellen Fachinformation von Kalydeco entnommen [2].

Für Abschnitt 2.1.2:

Sämtliche Informationen zum Wirkmechanismus von Ivacaftor entstammen Abschnitt 2.5 der Zulassungsunterlagen an die EMA (*clinical overview*) [5].

Für Abschnitt 2.2.1:

Die Angaben entstammen der Fachinformation zu Kalydeco sowie dem Beurteilungsbericht der EMA [1, 2].

Für Abschnitt 2.2.2:

Keine Erläuterungen oder Kommentare

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. European Medicines Agency. EPAR - Summary for the public: Kalydeco (Ivacaftor). 2012.
2. Vertex Pharmaceuticals I. Fachinformation Kalydeco. 2014.
3. Van Goor F HS, Grootenhuis P. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem.* 2008(3):9-120.
4. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, 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.
5. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine.* 2007;58:157-70.
6. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco) - Clinical Overview, CTD Section 2.5. 2013.
7. Vertex Pharmaceuticals. Clinical Study Report (Protocol VX05-770-001) - A Phase I Randomized, Double-Blinded, Single-Dose Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers and in Subjects with Cystic Fibrosis (Pancreatic Insufficient), Followed by a Multiple-Dose Escalation Study of VX-770 in Healthy Volunteers. 2011.