

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi[®])

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	Zystische Fibrose (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life-5 Dimensions 3-Level</i>
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSQM	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>
VAS	visuelle Analogskala (<i>visual analogue scale</i>)

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.

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:	Sonnenstr. 19 / Zugang 2, 2. Stock 80331 München

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

Name:	Raymond Francot
Position:	Vice President Regional General Manager Europe East
Adresse:	Sonnenstr. 19 / Zugang 2, 2. Stock 80331 München
Telefon:	+49 (0) 89 206029910
Fax:	+49 (0) 89 206029901
E-Mail:	raymond_francot@vrtx.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
Anschrift:	2 Kingdom Street London W2 6BD 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:	Lumacaftor/Ivacaftor
Handelsname:	Orkambi®
ATC-Code:	R07AX30

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)

Orkambi® ist eine Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor (VX-809) und Ivacaftor (VX-770) zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Gen.

Lumacaftor erhöht *in vitro* die Dichte von CFTR-Kanalproteinen auf der Zelloberfläche, welche durch die F508del-Mutation in zu geringer Menge exprimiert werden, indem es den Abbau von F508del-CFTR-Proteinen durch das Proteasom verhindert. Vorhandene Kanalproteine sind jedoch funktionsfähig. Lumacaftor gehört aufgrund seiner Wirkung zu den sogenannten CFTR-Korrektoren.

Ivacaftor stellte bisher den einzigen zugelassenen Wirkstoff zur ursächlichen Behandlung von CF-Patienten dar. Er verbessert die Funktionsfähigkeit an der Zelloberfläche befindlicher CFTR-Proteinkanäle. Dieser Effekt wurde auch bei Lumacaftor-korrigiertem F508del-CFTR nachgewiesen. Der Wirkstoff verlängert die Dauer der Öffnung des durch Phosphorylierung aktivierten Kanals, wodurch die Offenwahrscheinlichkeit des (defekten) Ionenkanals und die Chloridausscheidung aus den Zellen erhöht werden. Ivacaftor gehört aufgrund seiner Wirkung zu den sogenannten CFTR-Potentioren.

In Kombination zeigen die beiden Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor *in vitro* einen positiven Effekt auf die Expressionsdichte und die Funktion von CFTR-Proteinkanälen. Lumacaftor als

CFTR-Korrektor erhöht die Dichte von CFTR-Kanalproteinen auf der Zelloberfläche und Ivacaftor als CFTR-Potentiator erhöht zusätzlich die Offenwahrscheinlichkeit des defekten Ionenkanals. Insgesamt kommt es damit zu einem Anstieg des Chloridionentransports.

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
Orkambi [®] ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	19.11.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine	

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	
A	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	<i>Best Supportive Care (BSC)</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)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem frühen Beratungsgespräch am 29. November 2012 für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, *Best Supportive Care (BSC)* als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Beratungsanforderung 2012-B-050). In einem erneuten Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2014-B-134) am 25. Februar 2015 hat der G-BA BSC als von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt. Dieser Festlegung wird in dem vorliegenden Dossier gefolgt.

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)

Die Grundlage für die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens bilden die meta-analytisch zusammengefassten Ergebnisse zweier randomisierter kontrollierter Studien (RCT), in denen Lumacaftor/Ivacaftor jeweils direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wird.

Insbesondere bei den wichtigen Endpunkten Lungenfunktion (FEV₁%), Body Mass Index (BMI) und Exazerbationen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Lumacaftor/Ivacaftor bei insgesamt guter Verträglichkeit der Therapie erreicht.

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

	Effektschätzer aus Meta-Analyse^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor
	Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges'g oder RR oder HR	
	[95% KI], p-Wert	
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁) zu Woche 24 [%]	adj. mittl. Änd.: 2,54 [1,45;3,63], p<0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁) zu Woche 24 [%]	adj. mittl. Änd.: 4,42 [2,51;6,32], p<0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁) zu Woche 24		
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 1,50 [1,20;1,87], p<0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 1,84 [1,38;2,45], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 2,20 [1,34;3,61], p=0,002	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 1,43 [1,15;1,78], p=0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 1,96 [1,42;2,72], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 [kg/m ²]	adj. mittl. Änd.: 0,26 [0,04;0,47], p=0,021	Beleg für geringen Zusatznutzen
Region:		
Europa	0,02 [-0,23;0,27], p=0,849	Kein Beleg für Zusatznutzen
Nordamerika	0,41 [0,22;0,60], p<0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Australien	0,07 [-0,36;0,51], p=0,741	Kein Beleg für Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		RR: 0,68 [0,55;0,84], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Alter:	<18 Jahre	0,38 [0,21;0,67], p=0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
	≥ 18 Jahre	0,77 [0,63;0,94], p=0,012	Beleg für geringen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		RR: 0,43 [0,30;0,61], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		RR: 0,47 [0,35;0,64], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Baseline-FEV ₁ %:	< 40%	0,90 [0,50;1,63], p=0,726	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
	≥ 40%	0,42 [0,30;0,58], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		HR: 0,60 [0,47;0,77], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Alter:	<18 Jahre	0,31 [0,15;0,62], p=0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
	≥ 18 Jahre	0,69 [0,53;0,90], p=0,007	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		HR: 0,38 [0,26;0,56], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		HR: 0,41 [0,28;0,61], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 24			
Kontinuierliche Veränderung		adj. mittl. Änd.: 2,15 [-0,08;4,38], p=0,058	-
Baseline-FEV ₁ %:	< 40%	-6,15 [-14,04;1,73], p=0,126	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
	≥ 40%	2,83 [0,47;5,19], p=0,019	Beleg für geringen Zusatznutzen
Responderanalysen (cut-off Score-Zunahme ≥ 4 Punkte)		RR: 1,07 [0,91;1,26], p=0,426	Kein Beleg für einen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 24		
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,14 [-0,04;0,32], p=0,120
Rollenfunktion		Hedges' g: 0,17 [0,01;0,32], p=0,034
Rollenfunktion: P. aeruginosa	positiv	0,07 [-0,11;0,24], p=0,460
	negativ	0,47 [0,14;0,81], p=0,006
Vitalität		Hedges' g: 0,11 [-0,04;0,26], p=0,155
Gefühlslage		Hedges' g: 0,17 [-0,03;0,37], p=0,089
Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,04 [-0,10;0,18], p=0,587
Körperbild		Hedges' g: 0,05 [-0,11;0,21], p=0,532
Essstörungen		Hedges' g: 0,09 [-0,06;0,24], p=0,225
Essstörungen: Region	Europa	0,13 [-0,12;0,37], p=0,320
	Nordamerika	0,21 [0,02;0,41], p=0,032
	Australien	-0,74 [-1,25;-0,24], p=0,004
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,03 [-0,11;0,18], p=0,649
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: 0,14 [-0,02;0,29], p=0,081
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,08 [-0,12;0,28], p=0,416
Gewichtsprobleme: Antibiotika	ja	0,18 [-0,03;0,40], p=0,096
	nein	-0,17 [-0,44;0,09], p=0,203
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: -0,09 [-0,23;0,06], p=0,252
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
		-
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
		Beleg für geringen Zusatznutzen
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
		-
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
		Beleg für geringen Zusatznutzen
		Beleg für geringeren Nutzen
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
		-
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
		Kein Beleg für einen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R für Eltern/Betreuer zu Woche 24</p> <p>Körperliches Wohlbefinden Vitalität Gefühlslage Schulaktivitäten Schulaktivitäten: P. aeruginosa</p> <p>Körperbild Essstörungen Therapiebelastung Subjektive Gesundheitseinschätzung Respiratorische Symptome Gewichtsprobleme Gewichtsprobleme Gastrointestinale Symptome</p>	<p>positiv negativ</p> <p>Studie -103^b: Studie -104^b:</p>	<p>Hedges' g: 0,11 [-0,39;0,60], p=0,678 Hedges' g: -0,12 [-0,62;0,38], p=0,644 Hedges' g: -0,14 [-0,64;0,35], p=0,571 Hedges' g: -0,12 [-0,65;0,41], p=0,656 -0,63 [-1,30;0,05], p=0,070 0,42 [-0,29;1,13], p=0,246 Hedges' g: -0,01 [-0,69;0,66], p=0,967 Hedges' g: 0,06 [-0,44;0,56], p=0,822 Hedges' g: 0,67 [0,16;1,18], p=0,010 Hedges' g: 0,02 [-0,47;0,52], p=0,924 Hedges' g: 0,20 [-0,30;0,70], p=0,441 Hedges' g: -0,34 [-1,07;0,38], p=0,342 Hedges' g: 0,79 [0,01;1,57], p=0,047 Hedges' g: -0,48 [-0,98;0,03], p=0,063</p> <p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen - Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Beleg für geringen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Hinweis auf geringen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen</p>
<p>Lebensqualität: Veränderung des TSQM zu Woche 24</p> <p>Effektivität Nebenwirkungen Nebenwirkungen: Alter</p> <p>Anwenderfreundlichkeit Gesamtzufriedenheit</p>	<p>< 18 Jahre ≥ 18 Jahre</p>	<p>Hedges' g: 0,40 [0,17;0,64], p=0,001 Hedges' g: -0,33 [-0,49;-0,17], p<0,001 0,11 [-0,20;0,41], p=0,498 -0,44 [-0,62;-0,25], p<0,001 Hedges' g: 0,09 [-0,07;0,25], p=0,269 Hedges' g: 0,30 [0,14;0,45], p<0,001</p> <p>Beleg für geringen Zusatznutzen - Kein Beleg für einen Zusatznutzen Beleg für geringeren Nutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Beleg für geringen Zusatznutzen</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>Lebensqualität: Veränderung des EQ-5D-3L zu Woche 24 Summenscore (Utility Index Score) Visuelle Analogskala (VAS)</p> <p>Beweglichkeit/Mobilität Beweglichkeit/Mobilität Für sich selbst sorgen Für sich selbst sorgen Allgemeine Tätigkeiten Allgemeine Tätigkeiten Schmerzen/körperliche Beschwerden Schmerzen/körperliche Beschwerden Angst/Niedergeschlagenheit Angst/Niedergeschlagenheit</p>	<p>Hedges' g: 0,04 [-0,11;0,19], p=0,603 Hedges' g: 0,16 [0,01;0,30], p=0,040</p> <p>Studie -103^c: Hedges' g: -0,08 [-0,29;0,13], p=0,458 Studie -104^c: Hedges' g: -0,07 [-0,27;0,14], p=0,527 Studie -103^c: Hedges' g: nicht modellierbar Studie -104^c: Hedges' g: nicht modellierbar Studie -103^c: Hedges' g: -0,11 [-0,32;0,10], p=0,314 Studie -104^c: Hedges' g: 0,02 [-0,19;0,23], p=0,851 Studie -103^c: Hedges' g: -0,10 [-0,31;0,11], p=0,333 Studie -104^c: Hedges' g: 0,17 [-0,04;0,38], p=0,106 Studie -103^c: Hedges' g: -0,00 [-0,22;0,21], p=0,964 Studie -104^c: Hedges' g: -0,14 [-0,35;0,07], p=0,186</p>	<p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen Beleg für geringen Zusatznutzen</p> <p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen Kein Beleg für einen Zusatznutzen</p>
<p>Mortalität über 24 Wochen</p>	<p>keine Ereignisse</p>	<p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen</p>
<p>Mortalität – prädiktive Wertigkeit der FEV₁% (als Surrogatparameter für die Mortalität)</p>	<p>Ergebnisse: siehe oben unter "Morbidität"</p>	<p>Beleg für nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</p>
<p>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen</p>	<p>RR: 0,99 [0,95;1,03], p=0,608</p>	<p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen		RR: 0,61 [0,46;0,80], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten		RR: 2,69 [0,77;9,40], p=0,121	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen (≥ 15% in einem Studienarm) über 24 Wochen			
<p>Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF</p> <p>Husten</p> <p>Husten: Baseline-FEV₁%</p> <p>Husten: Geschlecht</p> <p>Hämoptysis</p> <p>Vermehrter Auswurf</p> <p>Atemnot</p> <p>Übelkeit</p> <p>Kopfschmerzen</p>	<p>< 40%</p> <p>≥ 40%</p> <p>männlich</p> <p>weiblich</p>	<p>RR: 0,73 [0,61;0,86], p<0,001</p> <p>RR: 0,70 [0,57;0,86], p=0,001</p> <p>1,65 [0,76;3,60], p=0,206</p> <p>0,66 [0,53;0,82], p<0,001</p> <p>0,91 [0,66;1,24], p=0,535</p> <p>0,58 [0,44;0,76], p<0,001</p> <p>RR: 1,00 [0,61;1,63], p=0,990</p> <p>RR: 0,80 [0,45;1,42], p=0,447</p> <p>RR: 1,64 [0,99;2,70], p=0,054</p> <p>RR: 1,65 [1,05;2,57], p=0,029</p> <p>RR: 1,00 [0,72;1,40], p=0,998</p>	<p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>-</p> <p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen</p> <p>Beleg für geringen Zusatznutzen</p> <p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen</p> <p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen</p> <p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen</p> <p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen</p> <p>Beleg für geringeren Nutzen</p> <p>Kein Beleg für einen Zusatznutzen</p>

^a jeweils aus den Modellen mit zufälligen Effekten

^b Im Falle der Dimension „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R für Eltern/Betreuer werden die Ergebnisse der Einzelstudien berichtet, da die Meta-Analyse eine hohe Heterogenität aufweist.

^c Im Falle der Einzeldimensionen des EQ-5D-3L werden die Ergebnisse der Einzelstudien berichtet.

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

Geben Sie in Tabelle 1-9 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)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	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)

Die folgende Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene sowie in der Gesamtschau erfolgt gemäß der Arzneimittel Nutzenverordnung und den Angaben im Methodenpapier des IQWiG. Da für alle patientenrelevanten Endpunkte Meta-Analysen von zwei randomisierten kontrollierten Studien mit jeweils niedrigem Verzerrungspotential vorliegen, besteht generell die Aussagesicherheit eines Belegs für den im Folgenden dargestellten Zusatznutzen.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24

Das FEV₁% wurde bereits in früheren G-BA Beschlüssen zu dem Monopräparat Ivacaftor in der Indikation CF als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Morbidität bewertet. In aktuellen Richtlinien der EMA wird empfohlen, das FEV₁% als primären Endpunkt bei Wirksamkeitsstudien zu CF heranzuziehen, da dieses auch den stärksten klinischen Prädiktor für Mortalität darstellt. Darüber hinaus hat das BfArM in einer Stellungnahme zu einer G-BA

Beratung bei Lumacaftor/Ivacaftor das FEV₁% als einen Endpunkt charakterisiert, der mit der Mortalität assoziiert ist.

Für den patientenrelevanten Endpunkt FEV₁% wurde mittels mehrerer Operationalisierungen gezeigt, dass mit dem vorliegenden Behandlungseffekt durch Lumacaftor/Ivacaftor bezüglich dieses Endpunktes in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen begründet ist, der als Beleg einzustufen ist.

- **Morbidität: mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24**

Für die absolute Veränderung des FEV₁% liegt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen begründet.

- **Morbidität: mittlere relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24**

Die Operationalisierung als relativer Effekt wird im Vergleich zum absoluten Effekt nicht als unabhängiger zusätzlicher Aspekt des Zusatznutzens interpretiert. Jedoch werden die bereits getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen bezüglich der Morbidität dadurch weiter gestützt.

- **Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24**

Die Responderraten für die mittleren absoluten Veränderungen des FEV₁% für Schwellenwerte von 3 %, 5 % und 10 % zeigen in den jeweiligen Meta-Analysen (bei geringer Heterogenität) jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm. Bezüglich der Responderanalysen hinsichtlich der relativen Veränderungen des FEV₁% werden statistisch signifikant höhere Responderraten in den Meta-Analysen (bei geringer Heterogenität) für Lumacaftor/Ivacaftor bei Schwellenwerten von 5 % und 10 % erreicht.

Es liegt insgesamt hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor begründet, der als Beleg einzustufen ist.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI zu Woche 24

Auch der BMI wurde bereits in früheren G-BA Beschlüssen zu Ivacaftor als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Morbidität bewertet. Darüber hinaus hat das BfArM in der Stellungnahme zu einer G-BA Beratung bei Lumacaftor/Ivacaftor den BMI ebenfalls als Endpunkt charakterisiert, der mit der Mortalität assoziiert ist. Das statistisch signifikante Ergebnis dieses patientenrelevanten Endpunkts wird seinem Ausmaß nach als gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und daher als Beleg für einen geringen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor eingestuft.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen sowie Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende, in der Regel sehr belastende und risikoreiche Komplikation. Diese gilt als im Krankheitsverlauf wegen der Besiedlung mit aggressiven und oft antibiotikaresistenten Erregern zunehmend schwer zu behandeln und darüber hinaus als solche die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung negativ beeinflussend. Besonders bei Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die generell eine schwerere CF-Symptomatik und eine geringere Lebenserwartung haben als bei den meisten anderen Mutationen auf dem CFTR-Gen, ist deshalb die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ein bedeutendes Behandlungsziel. Darüber hinaus hat das BfArM in der Stellungnahme zu einer G-BA Beratung bei Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit der Mortalität assoziiert ist.

Das Ausmaß der Verringerung der Anzahl aufgetretener pulmonaler Exazerbationen im Zusammenhang mit der Reduktion des zeitbezogenen Auftretensrisikos unter Lumacaftor/Ivacaftor stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar und damit liegt hierfür ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen sowie Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Das Ausmaß der Verringerung der Anzahl aufgetretener Krankenhauseinweisungen wegen pulmonaler Exazerbationen im Zusammenhang mit der Reduktion des zeitbezogenen Auftretensrisikos stellt vor dem Hintergrund der Schwere dieser Komplikationen eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Lumacaftor/Ivacaftor dar und das Ergebnis ist somit als Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen einzustufen.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen sowie Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Das Ausmaß der Verringerung der Anzahl aufgetretener i. v. Antibiotikatherapien wegen pulmonaler Exazerbationen im Zusammenhang mit der Reduktion des zeitbezogenen Auftretensrisikos stellt vor dem Hintergrund der Schwere dieser Komplikationen eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Lumacaftor/Ivacaftor dar und das Ergebnis ist somit als Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen einzustufen.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 24 (Version für Patienten)

Es liegt für diesen Endpunkt für die Subgruppe der Patienten mit einem FEV₁% \geq 40 % bei Baseline eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen geringen Zusatznutzen begründet, der als Beleg einzustufen ist.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R zu Woche 24 (Version für Patienten)

Es liegt für diesen Endpunkt für die Subgruppe der Patienten, die bei Baseline keine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* aufwiesen, eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen geringen Zusatznutzen begründet, der als Beleg einzustufen ist.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ und „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R zu Woche 24 (Version für Eltern/Betreuer)

Es liegen für diese Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserungen des therapielevanten Nutzens vor, die für „Therapiebelastung“ einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen begründen. Für „Gewichtsprobleme“ ist aufgrund des Nachweises für die Einzelstudie -104 ist der geringe Zusatznutzen für das Gesamtkollektiv als Hinweis einzustufen.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Effektivität“, „Gesamtzufriedenheit“ und „Nebenwirkungen“ im TSQM zu Woche 24

In der Gesamteinschätzung für das Instrument TSQM liegen überwiegend relevante Verbesserungen der Therapiezufriedenheit („Effektivität“ und „Gesamtzufriedenheit“) vor, die auch im unmittelbaren Zusammenhang mit der Wirksamkeit der Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor stehen. Dieses Ergebnis wird deshalb als relevante Verbesserung der Lebensqualität eingeschätzt, die damit für die beiden Dimensionen „Effektivität“ und „Gesamtzufriedenheit“ jeweils einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen bezüglich der Lebensqualität darstellt. Außerdem liegt für „Nebenwirkungen“ ein geringerer Nutzen für Lumacaftor/Ivacaftor in der Subgruppe der Patienten \geq 18 Jahre vor. Dieses Ergebnis korrespondiert jedoch nicht mit den Studien-Ergebnissen zur Sicherheit/Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor.

Lebensqualität: Veränderung der VAS des EQ-5D-3L zu Woche 24

Mit dem Ergebnis zur VAS liegt summarisch eine relevante Verbesserung der Lebensqualität gemessen mittels des EQ-5D-3L vor, die einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Mortalität:

Für Mortalität besteht aufgrund der nachgewiesenen bedeutsamen, meta-analytisch statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungseffekte zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im FEV₁% ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen. Diese Einschätzung wird zusätzlich dadurch untermauert, dass auch bezüglich des BMI und der Exazerbationshäufigkeit Nutzenbelege vorliegen und diese beiden patientenrelevanten Endpunkte ebenfalls stark mit der Mortalität assoziiert sind.

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen

Es handelt sich bezüglich der SUE um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit um einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor.

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit „infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF“ bzw. „Husten“ über 24 Wochen

Es handelt sich bezüglich der Reduktion infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Bezüglich der Vermeidung der Nebenwirkung „Husten“ entspricht das Ausmaß des Zusatznutzens in der Subgruppe der Patienten mit einem FEV₁% \geq 40 % bei Baseline einer moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung unter Lumacaftor/Ivacaftor und damit wegen des meta-analytischen Nachweises einem Beleg auf einen geringen Zusatznutzen. Bezüglich des Geschlechts wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor nur noch in der Subgruppe der weiblichen Patienten erreicht. In dieser Subgruppe entspricht das Ausmaß des Zusatznutzens einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung und damit wegen des meta-analytischen Nachweises einem Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit „Übelkeit“ über 24 Wochen

Es handelt sich bezüglich der Übelkeit um einen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geringeren Nutzen.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder Zusatzschaden.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Der **Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor** gegenüber einer alleinigen Therapie mit *Best Supportive Care* wird im Rahmen dieses Nutzendossiers gesamtheitlich als erheblich eingestuft. Dies begründet sich durch eine Gesamtbetrachtung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei den wichtigen Endpunkten FEV₁%, BMI und Exazerbationen, die zudem anerkanntermaßen Prädiktoren für Mortalität darstellen. Hier ergibt sich bei den Responderanalysen für FEV₁% ein beträchtliches Ausmaß, beim BMI ein geringes Ausmaß, bei den Exazerbationen ein beträchtliches bzw. bei Exazerbationen mit Hospitalisierung / i.v. Antibiotika jeweils ein sogar erhebliches Ausmaß des Zusatznutzens.

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)

Die zystische Fibrose (CF) ist eine seltene autosomal-rezessive progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf ungefähr 8.000 geschätzt. Dabei ist in Europa ungefähr die Hälfte aller CF-Patienten homozygot für die F508del-Mutation, während die Prävalenz und Mutationsverteilung von CF nach geografischem Standort und ethnischer Herkunft variiert.

Gemäß der Zulassung ist die Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Innerhalb dieses Anwendungsgebietes A bestehen keine Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Damit ist die Zielpopulation die Population entsprechend der Indikation für Orkambi®.

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)

Die CF-Symptome sind individuell sehr verschieden und unterscheiden sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind sehr schwer betroffen. Diese leiden an einer multiplen, schweren und progredienten Organdysfunktion, die hauptsächlich in den Lungen und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert. Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten mit homozygoter F508del-Mutation.

Trotz der verfügbaren Therapien mit *Best Supportive Care* haben diese CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen, welche die Symptome behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und

psychischen Belastung einher. Aufgrund dieser hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der CF-Patienten mit homozygoter F508del-Mutation, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen. Bisherige Versuche, den zugrunde liegenden Defekt mittels Gentherapie zu korrigieren, sind fehlgeschlagen.

Die Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor ist die erste ursächliche Therapie für CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Durch die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor werden sowohl die Dichte wie auch die Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast, und einer erwarteten Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert. Somit adressiert Lumacaftor/Ivacaftor den therapeutischen Bedarf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	2.578
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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)

Tabelle 1-11: 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			
A	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	erheblich	2.578
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 1-12 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 1-12: 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		
A	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 12 und 17 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	196.006,04 bis 196.021,09	102.511.158,92 bis 102.519.030,07 (523 Patienten)
	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 18 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	195.992,99 bis 195.994,99	402.765.594,45 bis 402.769.704,45 (2.055 Patienten)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
505.276.753,37 bis 505.288.734,52 (2.578 Patienten)

Geben Sie in Tabelle 1-14 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)

Tabelle 1-14: 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			
A	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 12 und 17 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	196.006,04 bis 196.021,09	102.511.158,92 bis 102.519.030,07 (523 Patienten)
	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 18 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Patienten ab 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	195.992,99 bis 195.994,99	402.765.594,45 bis 402.769.704,45 (2.055 Patienten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
505.276.753,37 bis 505.288.734,52 (2.578 Patienten)

Geben Sie in Tabelle 1-16 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)

Tabelle 1-16: 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	21.782 bis 31.667	56.153.996,00 bis 81.637.526,00
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

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)

Orkambi® ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

Dosierung und Art der Anwendung

Orkambi® sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen der *F508del*-Mutation auf beiden Allelen des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Tabletten (eine Tablette enthält 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor) oral alle 12 Stunden (Tagesgesamtdosis 800 mg Lumacaftor / 500 mg Ivacaftor).

Orkambi® sollte mit einer fetthaltigen Speise eingenommen werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder ein fetthaltiger Imbiss ist direkt vor oder direkt nach der Dosis einzunehmen.

Vergessene Dosis

Sind seit der ausgelassenen Dosis weniger als 6 Stunden vergangen, sollte die vorgesehene Dosis Orkambi® mit einer fetthaltigen Speise nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten. Es darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von zwei Tabletten morgens und einer Tablette abends (Tagesgesamtdosis 600 mg Lumacaftor / 375 mg Ivacaftor) empfohlen.

Zur Anwendung von Orkambi® bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Orkambi® nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung mit Vorsicht in einer maximalen Dosis von 400 mg Lumacaftor / 250 mg Ivacaftor Tagesgesamtdosis in Form von einer Tablette morgens und einer Tablette abends, oder weniger, anzuwenden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei Patienten, die Orkambi® einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn mit der Gabe von CYP3A-Inhibitoren begonnen wird. Wird hingegen mit der Gabe von Orkambi® bei Patienten begonnen, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, ist die Dosis in der ersten Behandlungswoche auf eine Tablette täglich (Tagesgesamtdosis 200 mg Lumacaftor / 125 mg Ivacaftor) zu reduzieren, um den Steady-State-Induktionseffekt von Lumacaftor zu ermöglichen. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Wenn Orkambi® für mehr als eine Woche abgesetzt und anschließend wieder eingenommen wird, während gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden, ist die Orkambi®-Dosis in der ersten Woche nach Wiederaufnahme der Behandlung auf eine Tablette täglich zu reduzieren. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Orkambi® mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi® bei Kindern unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi® bei Patienten über 65 Jahren wurden nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken. Die Patienten sollen die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder auflösen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.