

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: 30.01.2018

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	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

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).....	11
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse der eingeschlossenen RCT pro Endpunkt.....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

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>
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Leserasterverschiebung des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
i.v.	intravenös
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LCI	<i>Lung Clearance Index</i>
LUM	Lumacaftor
MCID	<i>Minimal Clinical Important Difference</i>
PE	pulmonale Exazerbation
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RR	Relatives Risiko
SOC	<i>System Organ Class</i>
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.

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

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

Name:	Annette Schmeding
Position:	Director Market Access Europe East
Adresse:	Sonnenstr. 19 / Zugang 2, 2. Stock 80331 München
Telefon:	Tel. +49 89 20602- 9933
Fax:	Fax +49 89 20602-9907
E-Mail:	Annette_Schmeding@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 6 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Gen.

Das CFTR-Protein ist ein Chloridkanal an der Oberfläche von Epithelzellen in verschiedenen Organen. Die F508del-Mutation wirkt sich in verschiedener Weise auf das CFTR-Protein aus und verursacht in erster Linie einen Defekt in der zellulären Verarbeitung und Transportsteuerung, der zu einer Verringerung der CFTR-Menge an der Zelloberfläche führt. Die kleine Menge an F508del-CFTR, die die Zelloberfläche erreicht, besitzt eine geringe Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals (defektes Gating; Kanalschaltverhalten).

Lumacaftor ist ein CFTR-Korrektor, der direkt auf das F508del-CFTR einwirkt, um dessen zelluläre Verarbeitung und Transportsteuerung zu verbessern und dadurch die Menge an funktionellem CFTR an der Zelloberfläche zu erhöhen.

Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der einen erhöhten Chloridtransport ermöglicht, indem er die Öffnungswahrscheinlichkeit (Gating) des CFTR-Kanals an der Zelloberfläche erhöht.

Das **Zusammenwirken von Lumacaftor und Ivacaftor** führt zu einer erhöhten Menge und Funktion von F508del-CFTR an der Zelloberfläche, was einen erhöhten Chloridionentransport zur Folge hat.

Im Gegensatz zu allen anderen symptomatisch wirkenden Arzneimitteln in der CF sind Lumacaftor und Ivacaftor die einzigen zugelassenen Wirkstoffe zur ursächlichen und krankheitsmodifizierenden Behandlung der Erkrankung.

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 6 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	08.01.2018	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
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

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) ist seit Ende 2015 zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, zugelassen. Bei der Zulassungserweiterung handelt es sich ausschließlich um eine Ausweitung des Altersbereichs. Daher wird im Nutzendossier ausschließlich auf das Patientenkollektiv Bezug genommen, das von der Zulassungserweiterung betroffen ist: Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation (*hF508del*) im *CFTR*-Gen sind.

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 zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Best Supportive Care (BSC)
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 G-BA hat in einem frühen Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von 6 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bereits am 29.11.2012 die „bestmögliche symptomatische Therapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Vorgangsnummer 2012-B-050).

Der G-BA hat in einem erneuten Beratungsgespräch zu Lumacaftor/Ivacaftor (Beratungsanforderung 2014-B-134) am 25. Februar 2015 für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die „bestmögliche symptomatische Therapie“ als von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt.

Zur Vereinfachung und in Anlehnung an die Nutzenbewertung für Orkambi® ab 12 Jahren wird im Folgenden im gesamten Nutzendossier für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ohne Änderung der Bedeutung die Bezeichnung *Best Supportive Care* (BSC) verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die hF508del sind, fand kein erneutes Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt. Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit CF, die hF508del im CFTR-Gen sind, im November 2012 (Alter ab 6 Jahren) und im Februar 2015 (Alter ab 12 Jahren) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC auch für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren weiterhin gültig ist, da in der Zeit seit der letzten Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor keine neuen Therapien im Indikationsgebiet der CF zugelassen wurden. Es gibt hinsichtlich der BSC selbst auch keinen Unterschied zwischen den Patienten der Altersgruppe 6 bis 11 Jahre und denen der Altersgruppe ab 12 Jahren.

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 Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT), in der Lumacaftor/Ivacaftor direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wird.

Des Weiteren werden unterstützend die Ergebnisse zweier weiterer randomisierter kontrollierter Studien (RCT), in denen Lumacaftor/Ivacaftor ebenfalls direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wird, herangezogen. Auf Basis dieser Studien, die Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, eingeschlossen hat, hat der G-BA bereits eine Nutzenbewertung durchgeführt und Lumacaftor/Ivacaftor einen Zusatznutzen attestiert.

Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor wird weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich von 6 bis 11 Jahren hinaus wirksam werden.

Gerade bei Kindern sind Pankreasdysfunktion und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf: insbesondere Mekoniumileus. Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90% der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr). Aber auch eine Schädigung der Lunge und Lebererkrankung sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent und nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen bereits überwiegend vorhanden.

Dabei zeigen sich die pulmonalen Symptome nicht zuerst an Lungenfunktionsparametern wie dem FEV₁, sondern es tritt Husten, oft mit erhöhter Sputumproduktion, Rasseln und Pfeifen bei der Atmung auf. Ab dem 6. Lebensjahr ist Husten bereits bei über 90% der Patienten persistent. Strukturelle Lungenabnormalitäten sind schon in den ersten Lebensmonaten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nachweisbar – wie Bronchienerweiterung, Bronchiektasen, Bronchialwandverdickungen und „*Air trapping*“ (Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen durch starke Erhöhung des intrathorakalen Drucks). Diese Veränderungen werden durch den bei Kindern mit CF ausgesprochen sensitiven Lung Clearance Index (LCI) gut und reproduzierbar messbar. Dies ist dadurch vor allem früher möglich, als mittels des Lungenfunktionsparameters FEV₁, da die mittels Spirometrie (etwa anhand des Parameters FEV₁) ermittelte Lungenfunktion im Alter bis zu 10 Jahren häufig noch gar nicht oder nur minimal beeinträchtigt ist, obwohl eben bereits die genannten (strukturellen) Veränderungen bzw. Schädigungen der Lunge vorliegen. Durch die damit gegebene frühere Erkennung und daraus resultierend Interventionsmöglichkeit, kann einer Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig vorgebeugt, diese im Verlauf dadurch reduziert und damit die Lebensqualität verbessert und Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden.

Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus (Größe, Gewicht), der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden. Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention. Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion (FEV₁) korreliert ist, profitieren Kinder, die einen besseren Gewichtszugewinn aufweisen auch von daher bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z.B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose.

In dem Zusammenhang ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben, welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Lumacaftor/Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume mit sich bringen wird. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang damit eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben. Insbesondere für die schwer erkrankten CF-Patienten mit der Mutation hF508del ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt. Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Medikaments Lumacaftor/Ivacaftor für Kinder bereits ab dem 6. Lebensjahr

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten zu.

Die in Modul 3 (Modul 3, Abschnitt 3.2.2, Abbildung 4) veranschaulichte Modellrechnung zeigt, dass ein um beispielsweise 10 Jahre früherer Therapiebeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor (mit 8 statt mit 18 Jahren) bei Annahme eines über die Zeit konstanten positiven Therapieeffekts von Lumacaftor/Ivacaftor zu einem erheblichen Gewinn an Lebenserwartung führt. Nimmt man den Behandlungseffekt unter Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren mit hF508del (Abfall des FEV₁ pro Jahr 1,33%; ermittelt aus der Langzeitverlängerungsstudie PROGRESS, in welche die Patienten der beiden pivotalen RCTs TRAFFIC und TRANSPORT überführt wurden) als über die Lebenszeit konstant an, so ergibt sich bei dem früheren Behandlungsbeginn eine extrapolierte mittlere Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen einer kritischen Grenze der Lungenfunktion um 8,7 Jahre. Dieser Zugewinn an „Lebenszeit“ wird allein durch eine 10 Jahre früher begonnene Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erreicht.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse und den Zusatznutzen pro Endpunkt in der eingeschlossenen RCT für Patienten mit CF im Alter von 6-11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR oder Rate Ratio [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für LUM/IVA
Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: -1,09 [-1,43;-0,75] p<0,001 Hedges' g: -0,83 [-1,12;-0,54], p<0,001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen [%]	adj. mittl. Änd.: 2,42 [0,42;4,43], p=0,018	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24		
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 1,67 [1,13;2,47], p=0,010	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 1,47 [0,94;2,32], p=0,086	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen [%]	adj. mittl. Änd.: 3,16 [0,64;5,68] p=0,014 Hedges' g: 0,33 [0,05;0,61], p=0,022	Kein Zusatznutzen belegt (Effekt bereits bewertet)
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 [kg/m ²]	adj. mittl. Änd.: 0,11 [-0,08;0,31] p=0,252 Hedges' g: 0,16 [-0,12;0,44], p=0,262	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	adj. mittl. Änd.: 0,03 [-0,07;0,13], p=0,565	kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität: Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 [mmol/l]	Antibiotika=ja Antibiotika=nein	Hedges' g: -2,01 [-2,37;-1,65], p<0,001 Hedges' g: -2,44 [-3,24;-1,64], p<0,001 Hedges' g: -1,89 [-2,29;-1,48], p<0,001	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	Jedwede PE:	Rate Ratio: 1,33 [0,70;2,53], p=0,386	kein Zusatznutzen belegt
PE mit notwendiger Hospitalisierung:	Nordamerika Europa Australien	Rate Ratio: 1,33 [0,44;3,99], p=0,608 Rate Ratio: 0,35 [0,07;1,89], p=0,222 NA NA	kein Zusatznutzen belegt - - -
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:	Nordamerika Europa Australien	Rate Ratio: 1,17 [0,37;3,67], p=0,786 Rate Ratio: 0,35 [0,07;1,89], p=0,222 NA NA	kein Zusatznutzen belegt - - -
Morbidität: Zeit bis zur ersten PE innerhalb von 24 Wochen		HR: 1,452 [0,743;2,837], p=0,276	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PE innerhalb von 24 Wochen		HR: 1,613 [0,527;4,937], p=0,402	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen PE innerhalb von 24 Wochen		HR: 1,401 [0,444;4,420], p=0,565	Kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder)		adj. mittl. Änd.: 2,50 [-0,14;5,14], p=0,063	kein Zusatznutzen belegt
Kontinuierliche Veränderung über 24 Wochen			
Responderanalysen zu Woche 24 (cut-off Score-Zunahme ≥ 4 Punkte)		RR: 1,05 [0,74;1,49], p=0,814	kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Kinder) über 24 Wochen			
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,02 [-0,29;0,34], p=0,877	kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gefühlslage		Hedges' g: 0,22 [-0,10;0,54], p=0,170	kein Zusatznutzen belegt
Körperbild		Hedges' g: -0,09 [-0,40;0,23], p=0,596	kein Zusatznutzen belegt
Essstörungen	weiblich	Hedges' g: 0,05 [-0,27;0,37], p=0,751	-
	männlich	Hedges' g: 0,39 [-0,03;0,81], p=0,069 Hedges' g: -0,25 [-0,75;0,24], p=0,310	kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Therapiebelastung	Nordamerika	Hedges' g: 0,21 [-0,11;0,53], p=0,195	-
	Europa	Hedges' g: 0,31 [-0,05;0,68], p=0,092	kein Zusatznutzen belegt
	Australien	Hedges' g: 0,42 [-4,95;15,29], p=0,295 Hedges' g: -1,33 [-2,73;0,07], p=0,060	kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,36 [0,04;0,68], p=0,028	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,14 [-0,18;0,46], p=0,378	kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R (Eltern/Betreuer) über 24 Wochen			
Atmungssystem	weiblich	Hedges' g: 0,13 [-0,14;0,41], p=0,339	-
	männlich	Hedges' g: -0,07 [-0,43;0,29], p=0,691 Hedges' g: 0,45 [0,01;0,89], p=0,047	kein Zusatznutzen belegt Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	P. aerug.=positiv	Hedges' g: -0,20 [-0,63;0,23], p=0,351	kein Zusatznutzen belegt
	P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,34 [-0,02;0,71], p=0,066	kein Zusatznutzen belegt
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,14 [-0,14;0,42], p=0,326	kein Zusatznutzen belegt
Vitalität	weiblich	Hedges' g: 0,09 [-0,19;0,37], p=0,511	-
	männlich	Hedges' g: 0,30 [-0,06;0,67], p=0,102 Hedges' g: -0,40 [-0,84;0,04], p=0,072	kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Gefühlslage	Corticosteroide =ja	Hedges' g: 0,14 [-0,14;0,41], p=0,338 Hedges' g: 0,45 [0,01;0,89], p=0,045	- Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	Corticosteroide =nein	Hedges' g: -0,14 [-0,51;0,23], p=0,451	kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schulaktivitäten	Antibiotika=ja Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,04 [-0,24;0,32], p=0,765 Hedges' g: -0,36 [-0,94;0,22], p=0,220 Hedges' g: 0,27 [-0,05;0,60], p=0,096	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Körperbild		Hedges' g: 0,08 [-0,20;0,36], p=0,562	kein Zusatznutzen belegt
Essstörungen		Hedges' g: 0,06 [-0,22;0,33], p=0,686	kein Zusatznutzen belegt
Therapiebelastung	Corticosteroide=ja Corticosteroide=nein	Hedges' g: 0,06 [-0,21;0,34], p=0,651 Hedges' g: 0,49 [0,04;0,93], p=0,032 Hedges' g: -0,28 [-0,65;0,09], p=0,137	- Hinweis auf geringen Zusatznutzen kein Zusatznutzen belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: -0,02 [-0,29;0,26], p=0,915	kein Zusatznutzen belegt
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,16 [-0,11;0,44], p=0,248	kein Zusatznutzen belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,00 [-0,28;0,28], p=0,993	kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen			
Effektivität	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,08 [-0,21;0,37], p=0,953 Hedges' g: -0,22 [-0,68;0,23], p=0,334 Hedges' g: 0,32 [-0,06;0,71], p=0,100	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Nebenwirkungen	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: -0,17 [-0,46;-0,12], p=0,256 Hedges' g: -0,20 [-0,65;0,26], p=0,394 Hedges' g: -0,18 [-0,56;0,21], p=0,357	kein Zusatznutzen belegt - -
Anwenderfreundlichkeit	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,17 [-0,12;0,46], p=0,250 Hedges' g: -0,10 [-0,55;0,35], p=0,664 Hedges' g: 0,37 [-0,01;0,76], p=0,059	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Gesamtzufriedenheit	Kochsalzlösung=ja Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,06 [-0,23;0,35], p=0,680 Hedges' g: -0,13 [-0,50;0,25], p=0,505 Hedges' g: 0,43 [-0,05;0,91], p=0,076	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Mortalität über 24 Wochen		keine Ereignisse	kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen		RR: 0,98 [0,93;1,04], p=0,643	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	FEV ₁ % < 90% FEV ₁ % ≥ 90%	RR: 1,04 [0,98;1,11], p=0,230 RR: 0,91 [0,82;1,01], p=0,650	kein Zusatznutzen belegt - -
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen		RR: 1,15 [0,54;2,46], p=0,660	kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten		RR: 1,45 [0,25;8,40], p=0,671	kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte	Kochsalzlösung=ja Kochsalzlösung=nein Dornase alfa=ja Dornase alfa=nein	RR: 0,97 [0,42;2,23], p=0,944 RR: 1,21 [0,47;3,12], p=0,666 RR: 0,14 [0,01;2,59], p=0,189 RR: 0,69 [0,27;1,75], p=0,494 RR: 6,13 [0,35;108,6], p=0,217	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome		RR: 1,20 [0,51;2,79], p=0,674	kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse		RR: 1,43 [0,75;2,75], p=0,277	kein Zusatznutzen belegt

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, LCI = Lung Clearance Index, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, SOC = System Organ Class, NA = nicht berechenbar, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 zwischen 6 und 11 Jahren 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)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, entsprechend der in obiger Tabelle 1-8 gegebenen Einschätzung über das Ausmaß des durch sie begründeten Zusatznutzens, kommentiert.

Morbidität: Verbesserung der Lungenfunktion

Eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion wird anhand der Veränderungen sowohl des LCI_{2,5} als auch des FEV₁% zu Woche 24 belegt. Daraus wird ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

- **Veränderung des Lung Clearance Index (LCI_{2,5}) über 24 Wochen**

Die Veränderung in dem wichtigsten Parameter des Gausauswaschtests LCI_{2,5}, der gerade bei Kindern die frühe Verschlechterung der Lungenfunktion, insbesondere der Ventilationsinhomogenität sehr sensitiv anzuzeigen vermag und damit auch patientenrelevant

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ist, ist statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Die Veränderung beträgt -1,09 bei einem p-Wert von $< 0,001$. Bei der Betrachtung der standardisierten Veränderung mittels Hedges' g ergibt sich bei ebenfalls statistisch signifikantem Ergebnis, dass die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für Hedges' g kleiner als -0,2 ist (Verbesserungen entsprechen hier negativen Veränderungen), woraus sich ergibt, dass nach diesem Zusatzkriterium die Veränderung auch als klinisch relevant einzuschätzen ist.

- **Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen**

Für den patientenrelevanten Endpunkt des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert (FEV₁%) wird im Folgenden mittels mehrerer Operationalisierungen gezeigt, dass mit dem Behandlungseffekt durch Lumacaftor/Ivacaftor bezüglich dieses Endpunktes in der Gesamtschau (mittlere Veränderung sowie Responderanalysen) ein geringer Zusatznutzen begründet ist.

- *mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen*

Die mittlere absolute Veränderung des FEV₁% über 24 Wochen liegt bei 2,42 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und ist statistisch signifikant ($p=0,018$). Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dieses Ergebnis gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung. Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt bei keinem der zehn geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

- *mittlere relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen*

Die Ergebnisse zur mittleren absoluten Veränderung werden ebenfalls durch die statistisch signifikante Verbesserung auch in der mittleren relativen Veränderung der FEV₁% gestützt. Diese mittlere relative Verbesserung unter Lumacaftor/Ivacaftor beträgt 3,16% ($p=0,014$). Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt bei keinem der zehn geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Dieses Ergebnis soll nicht zur Ableitung eines eigenständigen Zusatznutzens herangezogen werden, es untermauert jedoch die Konsistenz über mehrere Operationalisierungen der Veränderung des FEV₁.

In diesem Sinne sind in der Zusammenschau auch die Ergebnisse zu den

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

zu interpretieren. Hinsichtlich der absoluten Veränderung über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% wurden Responderanalysen mit zwei unterschiedlichen Schwellenwerten durchgeführt. Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für den Schwellenwert von 3 % zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm (RR=1,67; $p=0,010$). Bei einem Schwellenwert von 5% erreicht der numerische Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor noch keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistische Signifikanz (RR=1,47; p=0,086). Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt (beide Operationalisierungen der Responderanalysen) für keinen der zehn geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Damit stützen die Responderanalysen die bereits in der absoluten und relativen Änderung der FEV₁ gefundenen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteile für Lumacaftor/Ivacaftor.

Zusammenfassend liegt damit hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die einen geringen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor begründet. Dies ist von der Aussagesicherheit als Hinweis einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- **Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R (Version für Patienten) über 24 Wochen**

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R sind statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Auch Hedges' g ist für dieses Ergebnis statistisch signifikant. Von den zehn getesteten Subgruppenfaktoren lag kein Beleg auf Effektmodifikation vor.

Diese Verbesserung der Lebensqualität betrifft eines der - gerade im Kindesalter - die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussenden Hauptsymptome der CF bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die hF508del im CFTR-Gen sind. Es liegt somit eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, der einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt. Dieser konnte mit der Sicherheit eines Hinweises gezeigt werden.

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Atmungssystem“, „Gefühlslage“ und „Therapiebelastung“ des CFQ-R über 24 Wochen (Version für Eltern/Betreuer)**

Die Einschätzung der Lebensqualität wurde von den Eltern bzw. Betreuungspersonen zusätzlich zur Einschätzung der betroffenen Kinder selbst (mittels CFQ-R) getroffen.

Für die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domänen „Atmungssystem“, „Gefühlslage“ und „Therapiebelastung“ des CFQ-R wurde zwar auf dem Niveau der Gesamtstudie keine statistisch signifikante Veränderung festgestellt, jedoch gab es einige Belege auf Effektmodifikation innerhalb der zehn dahingehend untersuchten Subgruppenfaktoren.

So ergab sich für die Domäne „Atmungssystem“ ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts. In der Subgruppe der männlichen Patienten (also der Jungen) zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die adjustierte mittlere Verbesserung lag mit 4,83 im Mittel knapp oberhalb der MCID von 4 Punkten; auch Hedges' g erreichte für diese Verbesserung statistische Signifikanz. Insofern liegt hier für die Subgruppe der männlichen Patienten eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Für die Domäne „Gefühlslage“ ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“. In der Subgruppe der Kinder, die bereits vor Studienbeginn Corticosteroide inhaliert hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Auch Hedges' g erreichte für diese Verbesserung statistische Signifikanz. Obwohl angesichts der zahlreich durchgeführten statistischen Tests auf Effektmodifikation auch falsch positive Belege auf Effektmodifikation in Betracht zu ziehen sind, könnte man es dahingehend interpretieren, dass die Patienten, die in diesem Alter bereits vor der Studie Corticosteroide inhalieren mussten, schwerer in ihrer Lungenfunktion beeinträchtigt waren und von daher die Verbesserungen unter Lumacaftor/Ivacaftor stärker bezüglich der Lebensqualität gewichtet haben. Insofern liegt hier für die Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Corticosteroid-Inhalation eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Für die Domäne „Therapiebelastung“ ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“. In der Subgruppe der Kinder, die bereits vor Studienbeginn Corticosteroide inhaliert hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Auch Hedges' g erreichte für diese Verbesserung statistische Signifikanz. Obwohl angesichts der zahlreich durchgeführten statistischen Tests auf Effektmodifikation auch falsch positive Belege auf Effektmodifikation in Betracht zu ziehen sind, könnte man es dahingehend interpretieren, dass die Patienten, die in diesem Alter bereits vor der Studie Corticosteroide inhaliert hatten, schwerer in ihrer Lungenfunktion beeinträchtigt waren und von daher die Veränderungen der Therapiebelastung unter Lumacaftor/Ivacaftor stärker bezüglich der Lebensqualität gewichtet haben. Insofern liegt hier für die Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Corticosteroid-Inhalation eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Zu keinem der Endpunkte der Sicherheit oder Verträglichkeit, inklusive der Mortalität, gab es relevante Unterschiede zwischen Lumacaftor/Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Placebo+BSC).

Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens

In der Zusammenschau der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Zulassungsstudie VX14-809-109 ergibt sich wie oben dargestellt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Dieser Nachweis ist jedoch u.a. dadurch limitiert, dass bisher für diese jungen Patienten noch keine Langzeitdaten aus RCT zur Verfügung stehen und diese Patienten aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung in der Regel noch keine ausgeprägte Lungenfunktionseinschränkung aufweisen. Insofern sind aber die gezeigten positiven Effekte besonders zu würdigen. Es ist unbedingt zu berücksichtigen, dass der weitere Verlauf der Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (vorliegende Indikationserweiterung) bei Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor durch die Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, bereits bekannt ist und vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet wurde. Die Patienten der beiden Zulassungsstudien (TRAFFIC und TRANSPORT), die der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren die hF508del sind zugrunde lagen, wurden in einer offenen Verlängerungsstudie für bis zu 96 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor + BSC nach dem bestimmungsgemäßen Gebrauch weiterbehandelt und beobachtet. Diese Studie (VX12-809-105, PROGRESS, NCT01931839) ist inzwischen publiziert. Insgesamt haben 92,9% der Patienten der beiden Zulassungsstudien, die sich auf der zugelassenen Lumacaftor/Ivacaftor-Dosierung befanden (und 100% der Patienten, die auch die Studien TRAFFIC und TRANSPORT beendet hatten), die Verlängerungsstudie PROGRESS begonnen, es liegt also diesbezüglich kein Verzerrungspotential vor. Insgesamt beendeten 82% dieser Patienten 72 Wochen Behandlung in der Verlängerungsstudie (damit in Summe 96 Wochen Behandlungsdauer) und 42% sogar 96 Wochen der Verlängerungsphase, damit in Summe 120 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor. Auf diese Studie soll hier kurz eingegangen werden, um anhand der Ergebnisse zu demonstrieren, wie sich die Patienten, die die Grundlage für den „Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen“ darstellten, bei Weiterbehandlung über bis zu 1,5 Jahre bezüglich patientenrelevanter Endpunkte entwickelt haben. Insgesamt liegt damit zusammengefasst für diese Patienten knapp 2 Jahre Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor vor. Es zeigt sich, dass bezüglich der FEV₁% des Vorhersagewertes auch nach 96 bzw. 120 Wochen Behandlungsdauer noch ein positiver Effekt zu beobachten ist, der jedoch nicht mehr statistisch signifikant ist. Trotzdem ist dies ein sehr positives Signal, da damit gezeigt wurde, dass über 2 Jahre der absolute Abfall der Lungenfunktion durch den initialen positiven Effekt in den Zulassungsstudien zumindest vollkommen aufgehoben werden konnte. Der BMI ist in der Verlängerungsphase weiter angestiegen und zwar um statistisch signifikante 0,69 (95%-Konfidenzintervall 0,56 bis 0,81, p<0,0001) zur Gesamt-Woche 96 bzw. 0,96 (95%-Konfidenzintervall 0,81 bis 1,11, p<0,0001) zur Gesamt-Woche 120. Ebenso verhält es sich auch mit der Atemwegs-Domäne des Lebensqualitäts-Scores CFQ-R, die sich insgesamt um statistisch signifikante 5,7 Punkte (95%-Konfidenzintervall 3,8 bis 7,5, p<0,0001) zur Gesamt-Woche 96 bzw. 3,5 Punkte (95%-Konfidenzintervall 1,3 bis 5,8, p=0,0018) zur Gesamt-Woche 120 verbessert hat. Auch die Rate der Exazerbationen pro Jahr bleibt weiter auf dem sehr niedrigen Niveau der TRAFFIC und TRANSPORT-Studien. Dies betrifft die Rate des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation und sowohl die Rate von Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geführt haben, als auch von Exazerbationen, die eine i.v. Antibiose erforderlich machten. Vergleicht man die in PROGRESS beobachteten Exazerbationsraten für diese Entitäten, so ergibt sich eine deutliche Reduzierung der Exazerbationshäufigkeiten, so, dass jeweils nur noch ca. die Hälfte der jeweiligen Exazerbationen pro Jahr auftreten, wie sie in der Placebo + BSC-Gruppe der Zulassungsstudien beobachtet worden waren.

Insgesamt zeigt sich anhand der Ergebnisse der PROGRESS-Studie für Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, dass die Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor (auf der damaligen Basis von RCT mit 24 Wochen Behandlungsdauer) auch bei einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bis zu 2 Jahren gerechtfertigt ist. Auch wenn aus der PROGRESS-Studie kein Vergleich mit Placebo + BSC ableitbar ist, wird doch durch die nahezu vollständige Weiterbeobachtung der Patienten aus den Zulassungsstudien deutlich, dass sich die hauptsächlichen positiven patientenrelevanten Effekte fortsetzen und stabil bleiben (Exazerbationsraten weiter auf nahezu 50% reduziert, Lebensqualität anhand der Atemwegsdomäne des CFQ-R) oder sogar weiter zunehmen (BMI).

Insgesamt liegt mit dieser nicht vergleichenden Verlängerungsstudie eine gute weitere Evidenz vor, dass die Extrapolation der initial in der frühen Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet attestierten patientenrelevanten Effekte, die zur Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens geführt hatten, mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich ist. Aufgrund der hier nochmals dargelegten besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die von einer besonders schweren CFTR-Mutation betroffenen Kinder von 6 bis 11 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet und bei Extrapolation auf den bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im identischen Patientenkollektiv ab dem 12. Lebensjahr, ist Vertex der Auffassung, dass es sich in der **Zusammenschau** hierbei um einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** handelt, dessen Ausmaß in Richtung eines beträchtlichen Zusatznutzens weist. Diese Argumentation wird gestützt durch:

- a) den demonstrierten direkten patientenrelevanten Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der RCT VX14-809-109),
- b) den vergleichbaren bzw. weiter ansteigenden Behandlungseffekten in den patientenrelevanten Endpunkten bei bis zu 48 Wochen fortgeführter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor,
- c) den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei früherem Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung für Lumacaftor/Ivacaftor (6 bis 11 Jahre) und
- d) den vom G-BA bei den Patienten ab dem 12. Lebensjahr im Indikationsgebiet bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese Evidenzlage hat - auf dem Hintergrund des generell schweren Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren - die CHMP dazu bewogen, dieser erstmalig für Kinder von 6 bis 11 Jahren zur Verfügung stehenden kausalen, krankheitsmodifizierenden Therapie bestehend aus Lumacaftor und Ivacaftor einen signifikanten klinischen Nutzen zu bescheinigen. Dieser beruht sowohl auf einer verbesserten Wirksamkeit als auch einem wesentlichen Beitrag zur Patientenversorgung im Vergleich zu den sonstigen verfügbaren Therapien, die nur einen symptomatischen Nutzen erreichen können.

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 (engl. *cystic fibrosis*, 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 6.000 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 im Rahmen der diesem Dossier zugrunde liegenden Indikationserweiterung angezeigt zur Behandlung von Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Innerhalb dieses Anwendungsgebietes A bestehen keine Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Damit ist die hier relevante Zielpopulation die Population entsprechend der Indikationserweiterung 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 schwer betroffen. Sie leiden an einer schweren und progredienten Multi-System 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren 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 (BSC) resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der CF-Patienten mit homozygoter F508del-Mutation, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen, die zielgerichtet an der Ursache der Erkrankung ansetzen.

Die Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor ist die erste ursächliche Therapie für CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Durch die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor werden sowohl die Dichte wie auch die Offenwahrscheinlichkeit 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 zwischen 6 und 11 Jahren Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	361
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 zwischen 6 und 11 Jahren Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Nicht quantifizierbar	361
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 6 und 11 Jahren Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	159.574,79€ - 159.590,16€	57.606.499,19 € bis 57.612.047,76 €
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
57.606.499,19 € bis 57.612.047,76 €

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	159.574,79€ - 159.590,16€	57.606.499,19 € bis 57.612.047,76 €
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
57.606.499,19 € bis 57.612.047,76 €

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Patienten mit CF	<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF	21.782€ - 31.667€*	7.863.302,00 € - 11.431.787,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Die BSC richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Für die Jahrestherapiekosten der BSC wird daher auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen.

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 6 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

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 Standarddosierungsempfehlungen sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle: Dosierungsempfehlungen für Orkambi bei Patienten ab 6 Jahren		
Alter	Orkambi-Dosis	Gesamttagesdosis
6 bis 11 Jahre	Zwei Tabletten Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 400 mg/ Ivacaftor 500 mg
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 800 mg/ Ivacaftor 500 mg

Orkambi sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder ein fetthaltiger Imbiss ist direkt vor oder direkt nach der Dosis einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Vergessene Dosis*

Sind seit der ausgelassenen Dosis weniger als 6 Stunden vergangen, sollte die vorgesehene Dosis Orkambi mit einer fetthaltigen Mahlzeit 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.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren

Wenn bei Patienten, die aktuell Orkambi einnehmen, eine Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren begonnen wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings muss bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung einer Orkambi-Behandlung in der ersten Behandlungswoche eine Dosisreduktion auf eine Tablette täglich (Gesamttagesdosis von Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren; Gesamttagesdosis von Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten ab 12 Jahren) vorgenommen werden, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Wenn die Behandlung mit Orkambi länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, muss die Orkambi-Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf eine Tablette täglich reduziert werden. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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 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 reduzierten Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe nachfolgende Tabelle.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion		
Einschränkung der Leberfunktion	Dosisanpassung	Gesamttagesdosis
Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i> 400 mg Lumacaftor + 500 mg Ivacaftor <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i> 800 mg Lumacaftor + 500 mg Ivacaftor
Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	2 Tabletten am Morgen + 1 Tablette am Abend (12 Stunden später)	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i> 300 mg Lumacaftor + 375 mg Ivacaftor <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i> 600 mg Lumacaftor + 375 mg Ivacaftor
Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)	1 Tablette alle 12 Stunden (oder eine niedrigere Dosis)	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i> 200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor (oder eine niedrigere Dosis) <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i> 400 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor (oder eine niedrigere Dosis)

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Patienten ab 65 Jahren wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken. Die Patienten sollen die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder auflösen. Die Patienten können mit der Einnahme von Orkambi an jedem beliebigen Wochentag beginnen.

Gegenanzeigen

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