

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: 08.02.2019

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	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

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 der eingeschlossenen Studie	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

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>
BST	Bestmögliche symptomatische Therapie
CF	zystische Fibrose (<i>cystic fibrosis</i>)
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumen am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LCI	<i>Lung Clearance Index</i>
LUM	Lumacaftor
SD	Standardabweichung

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 (Ireland Limited)
Anschrift:	Vertex Pharmaceuticals (Ireland Limited) 28-32 Pembroke Street Upper Dublin 2, D02 EK84 Irland

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 2 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 Offenwahrscheinlichkeit 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 Offenwahrscheinlichkeit (Gating) des CFTR-Kanals an der Zelloberfläche erhöht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 für Kleinkinder und Kinder unter 12 Jahren.

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 2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	15.01.2019	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 6 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	08.01.2018

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 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Bestmögliche symptomatische Therapie (BST)
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 früheren Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) bei Patienten mit CF im Alter von 6 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bereits am 29. November 2012 die BST als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Vorgangsnummer 2012-B-050).

Der G-BA hat in einem erneuten Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-134) am 25. Februar 2015 für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die BST als von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt.

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, fand kein erneutes Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, im November 2012 (Alter ab 6 Jahren) und im Februar 2015 (Alter ab 12 Jahren) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BST weiterhin auch für Patienten zwischen 2 und 5 Jahren gültig ist. In der Zeit seit der letzten Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor sind im Indikationsgebiet der CF speziell für Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, keine neuen Therapien zugelassen worden.

Der G-BA hat außerdem in der Nutzenbewertung zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bestätigt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie BST weiterhin gilt und auch deren korrekte Umsetzung in der Zulassungsstudie anerkannt. Es gibt darüber hinaus hinsichtlich der Zusammensetzung der BST keinen strukturellen Unterschied zwischen den Patienten der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre und denen der Altersgruppe ab 6 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)

In Tabelle 1-8 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX15-809-115 numerisch übersichtlich aufgeführt. Es sind die Ergebnisse zu Woche 24 der gepoolten Dosierungen (LUM/IVA 100 mg/125 mg bzw. LUM/IVA 150 mg/188 mg) dargestellt.

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Endpunkt	Effekt ^a	
Morbidität		
absolute Veränderung des LCI _{2,5} zu Woche 24	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	-0,58 ± 1,16 [-1,17; 0,02], p=0,056
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24 [%]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	0,5 ± 11,6 [-20,2; 18,5], p=0,883
absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 [mmol/l]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	-31,7 ± 14,0 [-35,8; -25,5], p<0,001
absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 [kg/m ²]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	0,27 ± 0,75 [0,07; 0,47], p=0,009
absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	0,29 ± 0,57 [0,14; 0,45], p<0,001
Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24 [Anzahl PE pro Patientenjahre]	Mittelwert ± SD	0,90 ± 1,70
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF bis Woche 24 [Anzahl pro Patientenjahre]	Mittelwert ± SD	0,20 ± 0,86
absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 [µg/g]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	52,6 ± 87,8 [22,5; 82,7], p=0,001
absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 24 [µg/ml]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	-129,9 ± 257,1 [-203,7; -56,0], p=0,001
Mortalität		
Todesfälle bis Woche 24	Anteil	0,0%

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	Anteil	98,3%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24	Anteil	8,3%
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	Anteil	6,7%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten	Anteil	5,0%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte	Anteil	13,3%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: respiratorische Symptome	Anteil	5,0%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: respiratorische Ereignisse	Anteil	10,0%

Abkürzungen: SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

^a Es sind die kombinierten Ergebnisse beider Dosierungs-Strata dargestellt.

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 2 und 5 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Da die Evidenzgrundlage für die vorliegende Nutzenbewertung in einer nicht-vergleichenden Studie besteht, werden in diesem Abschnitt nicht noch einmal alle Ergebnisse dieser Studie aufgeführt. Diese sind in Modul 4 zusammenfassend dargestellt und ausführlich interpretiert. Eine direkte Ableitung des Zusatznutzens ist auf dieser Evidenzbasis nicht möglich, da kein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Vielmehr beruht die Begründung für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Argumenten zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren auf die hier relevante Population der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren.

Die beiden bisherigen Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, führten jeweils zur Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA (in chronologischer Reihenfolge): eines beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten ab 12 Jahren und eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren. Die genetische Grunderkrankung ist im Indikationsgebiet für alle Altersgruppen identisch und der progrediente, generell sehr schwere Krankheitsverlauf der Patienten ab Geburt ist sehr gut bekannt. Somit bestehen keine Zweifel darüber, dass ein frühestmöglicher kausaler Behandlungsbeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten beinhaltet. Außerdem zeigen die Daten der Studie VX15-809-115 sehr überzeugend, dass die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren dazu geeignet ist, sehr gut vergleichbare, positive, patientenrelevante Effekte, wie sie bei Kindern ab 6 Jahren belegt wurden, zu erreichen. Damit liegen sehr gute Argumente für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von älteren Patienten auf Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren vor, die gestützt auf die Evidenz der hier dargestellten nicht-vergleichenden Studie VX15-809-115 im Folgenden noch einmal zusammengefasst werden.

Zusammenfassende Diskussion zum Zusatznutzen der Indikationserweiterung von LUM/IVA für Kinder von 2 bis 5 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation des CFTR-Gens sind:

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung von CF-Patienten, besteht generell im Indikationsgebiet und ganz besonders für die Kleinkinder in der hier relevanten Indikationserweiterung für Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Folgenden wird noch einmal ausführlich dargestellt, weshalb gerade ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn von Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, mit Lumacaftor/Ivacaftor weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen wird, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich von 2 bis 5 Jahren hinaus wirksam werden.

Gerade bei Kleinkindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet ab dem 2. Lebensjahr) 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 (bei bis zu 20 % der Neugeborenen, vor allem bei schweren CF-Mutationen der Klassen I bis III). Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90 % der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr und die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 sind reduziert sowie die Marker für Pankreasstress wie IRT erhöht. Aber auch eingeschränkte Lungenfunktion und Lebererkrankung sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent und nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen bereits überwiegend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation.

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. Evidenz für strukturelle Lungenabnormalitäten – wie Bronchienerweiterung, Bronchiektasen, Bronchialwandverdickungen und „*Air trapping*“ (Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen durch starke Erhöhung des intrathorakalen Drucks) - sind bei 80% der Patienten ab dem 3. Lebensmonat nachweisbar. Diese Veränderungen werden durch den bei Kindern mit CF ausgesprochen sensitiven Lung *Clearance Index* (LCI) gut und reproduzierbar messbar. Dies ist auch früher möglich als mittels des Lungenfunktionsparameters FEV₁, da die Lungenfunktion im Alter bis zu 10 Jahren oft noch gar nicht oder nur minimal beeinträchtigt ist, obwohl bereits die genannten Veränderungen der Lunge vorliegen und die Notwendigkeit einer möglichst frühen Intervention unterstreichen. Diese hat das Ziel den durch die CF unausweichlichen Abfall der Lungenfunktion vorzubeugen, oder zumindest deutlich zu verlangsamen. Dies wiederum ist mit einer längeren Aufrechterhaltung der Lebensqualität und einer verbesserten Lebenserwartung assoziiert worden. Somit bietet der LCI eine Möglichkeit den Therapieerfolg auf die Lungenfunktion unter der Intervention schon in einem sehr jungen Alter zu überwachen.

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 *Body Mass Index* (BMI) per se

auch mit der Lungenfunktion (FEV₁) korreliert ist, profitieren Kinder, die einen höheren 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. 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. Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Medikaments LUM/IVA für Kinder bereits ab dem 2. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten bei.

Zu den bereits belegten positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, kamen bereits mit der Indikationserweiterung für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren zusätzliche positive Effekte hinzu, die deren Lebensqualität, Krankheitsverlauf und Lebenserwartung langfristig erhöhen bzw. verbessern werden. Der Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde durch den G-BA als beträchtlich bewertet.

Die hier relevante Indikationserweiterung für Kleinkinder bereits im Alter von 2 bis 5 Jahren fügt dieser kausalen Behandlungsoption einen weiteren wichtigen Schritt hinsichtlich eines möglichst frühen Behandlungsbeginns bei. Damit kann für diese Patienten noch besser verhindert werden, dass irreversible strukturelle Schädigungen überhaupt erst eintreten und somit eine lebenslange bessere Lebensqualität durch verminderte Symptome erreicht wird.

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 LUM/IVA 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 „Frühd Diagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben. Insbesondere für die schwer erkrankten CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Zulassungsstudie VX15-809-115 ergibt sich - wie oben dargestellt - ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der direkte Nachweis dieses Zusatznutzens ist limitiert, da keine vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorliegt und daher neben der vorgelegten Evidenz zur prinzipiellen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet Übertragbarkeitsargumente Anwendung finden. Es ist unbedingt zu berücksichtigen, dass der weitere Verlauf der Patienten zwischen 2 und 5 Jahren (vorliegende Indikationserweiterung) bei Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor durch die Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bereits bekannt ist und vom G-BA durch die Anerkennung eines Zusatznutzens bewertet wurde.

Aufgrund der hier nochmals dargelegten besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die von einer schweren CFTR-Mutation betroffenen Kinder von 2 bis 5 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet und bei Extrapolation des bereits festgestellten beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im identischen Patientenkollektiv ab dem 12. Lebensjahr sowie dem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, ist Vertex der Auffassung, dass in der **Zusammenschau** ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableitbar ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens weist hier auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, der bei den Patienten ab dem 12. Lebensjahr zuerkannt wurde.

Diese Einschätzung wird gestützt durch:

- a) die dargestellten positiven patientenrelevanten Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der Studie VX15-809-115), die sich trotz des Fehlens einer Vergleichsgruppe als vergleichbar zu den Effekten bei Patienten ab 6 Jahren erwiesen haben,
- b) den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei dem früherem Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung ab dem 2. Lebensjahr

und

- c) den vom G-BA im Indikationsgebiet für Lumacaftor/Ivacaftor bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten ab dem 12. Lebensjahr und dem für die Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren festgestellten nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die Evidenzlage zu Lumacaftor/Ivacaftor hinsichtlich der hier relevanten Indikationserweiterung für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren hat das CHMP - vor dem Hintergrund des generell schweren Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren - zu einer positiven Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder bewegt. Im *CHMP Assessment Report* wird zum Ausdruck gebracht, dass die in der Zulassungsstudie gezeigten positiven Ergebnisse eine ausreichende Sicherheit bedeuten, dass die Extrapolation der Wirksamkeit von

Lumacaftor/Ivacaftor auf die Patientenpopulation von 2 bis 5 Jahren auf Basis der Daten bei älteren Kindern und Erwachsenen durchführbar ist.

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 mit 6.106 angegeben. Dabei ist generell in Europa (und speziell auch in Deutschland) 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 (Orkambi[®]) mit der Zulassungserweiterung entsprechend dieses Anwendungsgebietes A angezeigt zur Behandlung von Patienten zwischen 2 und 5 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 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-Organ dysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trotz der verfügbaren Therapien mit der bestmöglichen symptomatischen Therapie 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 (BST) 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 2 und 5 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 BST 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 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	212
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	nicht quantifizierbar	212
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 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	152.704,23 – 152.722,64	32.373.296,76 – 32.377.199,68
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
32.373.296,76 – 32.377.199,68

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 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	152.704,23 – 152.722,64	32.373.296,76 – 32.377.199,68

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
32.373.296,76 – 32.377.199,68

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	Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Bestmögliche symptomatische Therapie	Patienten mit CF	Patienten-individuell	Patienten-individuell
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)

Anwendungsgebiete

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 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 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden**. Tabelle 1 der Fachinformation zu entnehmen.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Orkambi bei Patienten ab 2 Jahren

Alter	Orkambi-Dosis	Gesamttagesdosis
2 bis 5 Jahre, mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg	Ein Beutel Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 200 mg/ Ivacaftor 250 mg
2 bis 5 Jahre, mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr	Ein Beutel Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 300 mg/ Ivacaftor 376 mg
6 Jahre oder älter	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Orkambi Tabletten	

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

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 einen Beutel jeden zweiten Tag (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr) 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 einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr). Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Orkambi mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Tabelle 2 der Fachinformation.

Tabelle 2: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Einschränkung der Leberfunktion	Dosisanpassung	Gesamttagesdosis
Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>300 mg Lumacaftor + 376 mg Ivacaftor</p>
Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	1 Beutel jeden Morgen und 1 Beutel am Abend an jedem zweiten Tag	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>Tag 1: 200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor</p> <p>Tag 2: 100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>Tag 1: 300 mg Lumacaftor + 376 mg Ivacaftor</p> <p>Tag 2: 150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor</p>
Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)	1 Beutel pro Tag oder weniger häufig	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>100 mg Lumacaftor + 125 mg</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Einschränkung der Leberfunktion	Dosisanpassung	Gesamttagesdosis
		<i>Ivacaftor</i> <u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u> 150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der gesamte Inhalt jedes Beutels Granulat ist mit einem Teelöffel (5 ml) einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und vollständig zu verzehren. Beispiele für altersgerechte weiche Speisen oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst, aromatisierter Joghurt, Milch oder Fruchtsaft. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Die Mischung ist nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen.

Gegenanzeigen

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