

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)*

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 08.02.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Strukturformel von Lumacaftor .....	7
Abbildung 2: Strukturformel von Ivacaftor .....	8
Abbildung 3: Prinzip-Darstellung der dualen pharmakologischen Ansätze der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombinationstherapie .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ( <i>area under the concentration versus time curve</i> )
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>
CL/F	Scheinbare Clearance
C <sub>max</sub>	Maximal gemessene Konzentration ( <i>maximum observed concentration</i> )
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
CYP450	Cytochrom P450
eCTD	<i>Electronic Common Technical Document</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Leserasterverschiebung des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Leserasterverschiebung des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
h	Stunde
IVA	Ivacaftor
LUM	Lumacaftor
M1	Hydroxymethyl-Ivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftor-Carboxylat (Metabolit 6)
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
syn.	synonym
VK	Variationskoeffizient

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Lumacaftor/Ivacaftor
<b>Handelsname:</b>	Orkambi®
<b>ATC-Code:</b>	R07AX30

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15246445	EU/1/15/1059/006	100 mg/125 mg (Lumacaftor/Ivacaftor)	56 Beutel Granulat (4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln)
15246451	EU/1/15/1059/007	150 mg/188 mg (Lumacaftor/Ivacaftor)	56 Beutel Granulat (4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Mukoviszidose (syn. zystische Fibrose, engl. *cystic fibrosis*, CF) ist eine autosomal rezessiv vererbte Systemerkrankung. Sie beruht auf einem Defekt des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Proteins, einem epithelialen transmembranösen Chloridionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, der Bauchspeicheldrüse sowie vielen weiteren Organen exprimiert wird. Durch einen Gendefekt ist der Kanal nicht mehr ausreichend vorhanden oder in der Lage, Chloridionen aus der Zelle abzugeben, so dass sich in der Lunge mangels osmotischer Wasseraufnahme aus dem Gewebe ein zäher Bronchialschleim bildet, der nicht abtransportiert werden kann. Dadurch kommt es einerseits zu obstruktiven Lungenkomplikationen und andererseits sind CF-Patienten äußerst anfällig für akute und chronische Lungeninfektionen (1), wodurch es zu progredienter Lungengewebsschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

CF ist jedoch nicht auf pathologische Veränderungen der Lunge beschränkt, es handelt sich vielmehr um eine schwere Multi-Organ-Erkrankung, die u. a. häufig mit einer Pankreas-Dysfunktion, Lebererkrankung mit dem Risiko des Fortschreitens zur Leberzirrhose, Darm-Funktionsstörungen und erhöhter Elektrolyt-Konzentration im Schweiß einhergeht. Darüber hinaus sind fast alle männlichen CF-Patienten unfruchtbar. Dabei ist das Ausmaß der Funktionseinschränkung der betroffenen Organsysteme abhängig von der vorliegenden Mutation im CFTR-Gen (2).

Insgesamt sind bis heute 2.026 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (3, 4). Davon werden 336 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft (5), die in 6 verschiedenen Mutationsklassen, auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Protein-Produktion und -Funktion, zusammengefasst werden (4, 6, 7). Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein vollständiges Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein in die Zellmembran. Bei Mutationen der Klasse III - auch Gating-Mutationen genannt (dazu gehört u. a. die Mutation G551D) - ist die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Proteinkanals gestört. Bei Mutationen der Klasse IV ist die Leitfähigkeit des Ionenkanals beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Für Klassifikationssysteme, die 5 Klassen beschreiben, sind die Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit schwereren, die Klassen IV-VI mit mildereren Verläufen assoziiert (6).

Eine bestimmte Mutation kann zu vielfältigen Defekten führen und somit in mehrere Mutationsklassen fallen. Beispielsweise führt die F508del-Mutation neben dem Defekt in der Proteinfaltung und zellulären Prozessierung (Klasse II) auch zu Störungen der Offenwahrscheinlichkeit (Gating, Klasse III) sowie zur Verringerung der Stabilität (Klasse IV) der ohnehin geringen Menge des CFTR-Proteins, die in die Zellmembran gelangt (8, 9).

Chemische Eigenschaften von Lumacaftor und Ivacaftor:

Das Medikament Orkambi® ist eine Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor (VX-809) und Ivacaftor (VX-770).

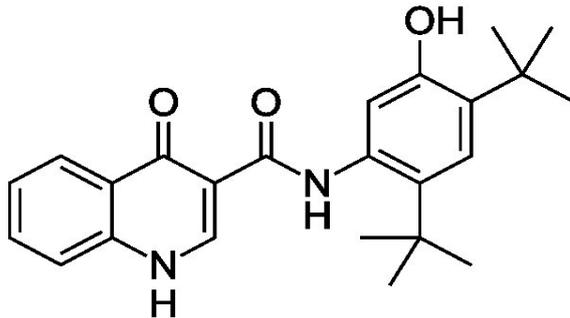
**Lumacaftor** (LUM, Strukturformel siehe Abbildung 1) erhöht *in vitro* die Menge von CFTR-Kanalproteinen in der Zellmembran, indem es die Effizienz der Proteinfaltung und zellulären Prozessierung erhöht. Durch die Korrektur des Faltung- und Prozessierungsdefekts werden zudem die Offenwahrscheinlichkeit sowie die Stabilität von F508del-CFTR erhöht (8). Lumacaftor gehört aufgrund seiner Wirkung zu den sogenannten CFTR-Korrektoren.

Abbildung 1: Strukturformel von Lumacaftor



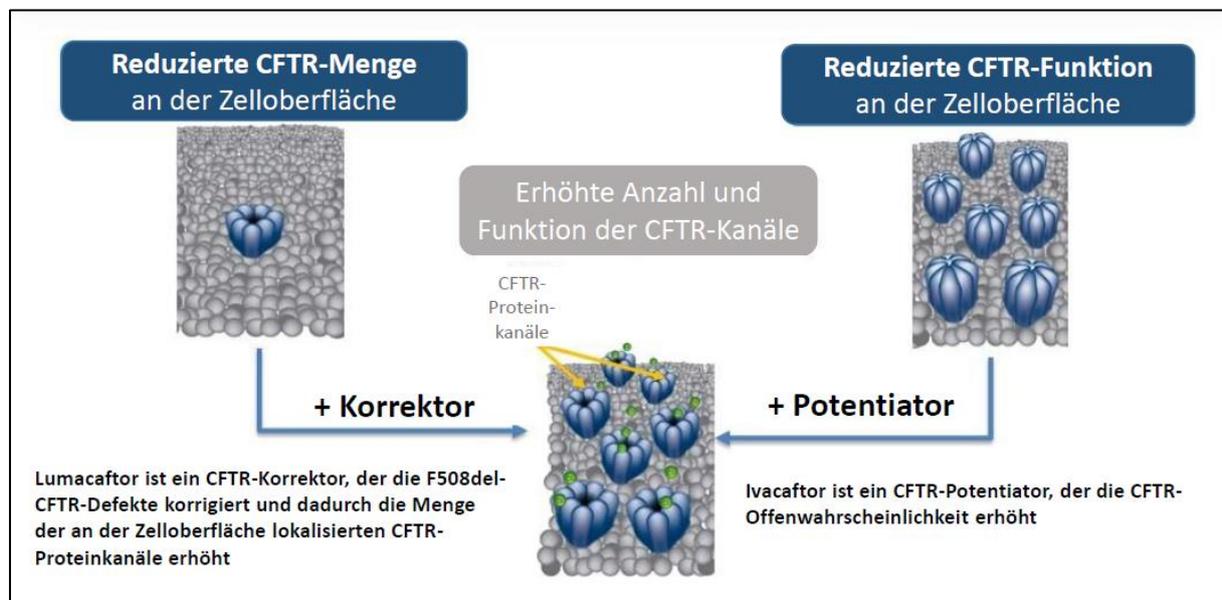
**Ivacaftor** (IVA, Strukturformel siehe Abbildung 2) verbessert die Funktionsfähigkeit in der Zellmembran befindlicher CFTR-Proteinkanäle. Dieser Effekt wurde auch bei Lumacaftor-korrigiertem F508del-CFTR nachgewiesen. Der Wirkstoff verlängert die Dauer der Öffnung des durch Phosphorylierung aktivierten Kanals, wodurch die Offenwahrscheinlichkeit des (defekten) Ionenkanals und der Chloridionentransport aus den Zellen erhöht wird (10, 11). Der genaue molekulare Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Ivacaftor gehört aufgrund seiner Wirkung zu den sogenannten CFTR-Potentioren.

Abbildung 2: Strukturformel von Ivacaftor



In Kombination zeigen die beiden Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor *in vitro* einen positiven Effekt auf die Expressionsdichte und die Funktion von CFTR-Proteinkanälen. Lumacaftor als CFTR-Korrektor erhöht die Dichte von CFTR-Kanalproteinen in der Zellmembran (10) und Ivacaftor als CFTR-Potentiator erhöht zusätzlich die Offenwahrscheinlichkeit des defekten Ionenkanals (12). Insgesamt kommt es damit zu einem Anstieg des Chloridionentransports (13). Die beiden unterschiedlichen Wirkprinzipien von Lumacaftor/Ivacaftor sind in Abbildung 3 veranschaulicht.

Abbildung 3: Prinzip-Darstellung der dualen pharmakologischen Ansätze der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombinationstherapie



### Resorption

**Lumacaftor** wird oral verabreicht und erreicht bei erwachsenen Patienten etwa 4 h (Median) nach der Einnahme die maximale Konzentration. Nach oraler Mehrfachgabe von Lumacaftor stieg die Exposition von Lumacaftor generell proportional zur 24h-Dosis über den Bereich von 50 mg bis 1000 mg und erhöhte sich auf ungefähr das 2-fache, wenn es mit fetthaltigen Lebensmitteln eingenommen wurde (13).

Die maximale gemessene Konzentration ( $C_{max}$ ) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) waren bei gesunden erwachsenen Probanden bei ein- und mehrmaliger Einnahme von Lumacaftor annähernd proportional zur eingenommenen Dosis (25 mg bis 600 mg bei einmaliger und 50 mg bis 1000 mg bei mehrmaliger Verabreichung). Die terminale Halbwertszeit für Lumacaftor im Blutplasma lag bei annähernd 26 h im getesteten Dosisbereich. Eine Steady-State-Plasmakonzentration von Lumacaftor wurde nach annähernd 7 Behandlungstagen bei gesunden Probanden erreicht. Der Kumulationsquotient im Plasma lag im Bereich von 1,9 bis 2,2, basierend auf der AUC und über die getesteten Dosierungen (50 mg bis 200 mg) nach annähernd 14 Tagen bei Gabe von Lumacaftor alle 24 h. Die Exposition (AUC) gegenüber Lumacaftor im Blutplasma war bei gesunden Probanden ungefähr 2-fach höher als bei CF-Patienten (14).

**Ivacaftor** wird oral verabreicht und erreicht bei erwachsenen Patienten die maximale Konzentration etwa 4 h (Median) nach der Einnahme. Die Verfügbarkeit von Ivacaftor erhöhte sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Lumacaftor generell proportional zur 12h-Dosis im Bereich von 150 mg bis 250 mg. In Kombination mit Lumacaftor erhöhte sich die Verfügbarkeit von Ivacaftor auf das 3-fache, wenn es mit fetthaltigen Lebensmitteln eingenommen wurde (13).

In zwei Studien reduzierte Lumacaftor im *Steady State* erheblich die Verfügbarkeit von Ivacaftor (um ca. 80 %) aufgrund des CYP3A-Induktionseffektes von Lumacaftor (14). Diese Eigenschaft von Lumacaftor ist auch die Ursache für die in der Kombination erhöhte Dosierung von Ivacaftor (250 mg alle 12 h im Vergleich zu 150 mg alle 12 h bei Kalydeco). Mit der höheren Ivacaftor-Dosierung (250 mg alle 12 h) werden bei Applikation der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombination wirksame Ivacaftor-Spiegel in vivo erreicht (14, 15). Die Exposition (AUC) gegenüber Ivacaftor im Blutplasma war bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar (13).

Im Rahmen der Dosis-Findung für die Indikationserweiterung für Kinder von 2 bis 5 Jahren wurde eine zweiteilige Studie zur Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter Dosierungen von Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt (Studie VX15-809-115). Der Teil 115A ist eine Phase 1 Studie zur PK, Sicherheit und Verträglichkeit bei wiederholter Dosierung von LUM/IVA (über zwei Wochen) mit Kindern von 2 bis 5 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen (hF508del) sind. Die Studie war die Voraussetzung zur Phase 3 Studie 115B, die ebenfalls PK, Sicherheit und Verträglichkeit bei wiederholter LUM/IVA-Gabe über 24 Wochen bei dem gleichen Patientenkollektiv untersuchte (16). Unter den gewählten Dosierungen von 100/125 mg und 150/188 mg (LUM/IVA Granulat) zweimal täglich (alle 12 Stunden) für die

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Indikationserweiterung von LUM/IVA bei Kindern von 2 bis 5 Jahren zeigten sich die wesentlichen PK-Parameter sehr gut mit denen vergleichbar, die bei den Dosierungen von 100 mg/125 mg (LUM/IVA) zweimal täglich (alle 12 Stunden) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren sowie von 200 mg/125 mg (LUM/IVA) zweimal täglich (alle 12 Stunden) bei Patienten von 12 Jahren und älter erreicht werden.

Die gewählte Dosierung für LUM/IVA bei Patienten von 2 bis 5 Jahren basiert auf PK-Simulationen, welche im Ergebnis Expositionen (im Folgenden dargestellt anhand der  $AUC_{0-12h}$ ) ergaben, die vergleichbar mit den Expositionen bei Patienten ab 6 Jahren und älter waren und sich als sicher und gut verträglich erwiesen. So zeigten die Simulationen, dass bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von <14 kg die orale Verabreichung von Ivacaftor 125 mg zweimal täglich (alle 12 Stunden) in Kombination mit Lumacaftor im Median eine Exposition von 4,64  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$  ergab. Für Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg ergab die orale Verabreichung von 188 mg Ivacaftor zweimal täglich (alle 12 Stunden) im Median eine Exposition von 5,99  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$ . Für Lumacaftor ergaben die Simulationen im Median eine Exposition von 175  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$  bei einer Dosis von 100 mg Lumacaftor (für Patienten mit einem Körpergewicht <14 kg) und 212  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$  bei einer Dosis von 150 mg Lumacaftor (für Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg). Die errechneten Expositionen sind vergleichbar mit den Expositionen bei Patienten ab 6 Jahren und älter (für Lumacaftor: 215  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$  für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, 241  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$  für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren und 209  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$  für Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, (für Ivacaftor: 5,69  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$  für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, 3,58  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$  für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren und 3,41  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$  für Patienten im Alter von 18 Jahren und älter). (17)

### Verteilung

Lumacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an Albumin. Nach oraler Gabe von Lumacaftor 400 mg alle 12 Stunden bei CF-Patienten nach Nahrungsaufnahme betrug das typische scheinbare Verteilungsvolumen schätzungsweise 23,5 l (48,7 %) für das zentrale Kompartiment und 33,3 l (30,5 %) für das periphere Kompartiment (VK). Ivacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an alpha 1-saures Glycoprotein und Albumin. Nach oraler Gabe von Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden in Kombination mit Lumacaftor betrug das typische scheinbare Verteilungsvolumen schätzungsweise 95,0 l (53,9 %) für das zentrale Kompartiment und 201 l (26,6 %) für das periphere Kompartiment (VK). (13)

### Biotransformation

Lumacaftor wird beim Menschen nicht umfangreich metabolisiert und größtenteils unverändert mit den Fäzes eliminiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird Lumacaftor hauptsächlich durch Oxidation und Glucuronidierung metabolisiert. Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch CYP3A metabolisiert. M1 und M6 sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von Ivacaftor. M1 besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv angesehen. M6 besitzt weniger als ein

Fünzigstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen. (13)

### Elimination

Nach oraler Gabe von Lumacaftor wird der größte Teil von Lumacaftor (51 %) unverändert mit den Fäzes eliminiert. Lumacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Die scheinbare terminale Halbwertszeit beträgt ungefähr 26 Stunden. Die typische scheinbare Clearance CL/F (VK) von Lumacaftor betrug bei CF-Patienten schätzungsweise 2,38 l/h (29,4 %). Nach oraler Gabe von Ivacaftor allein wird der größte Teil von Ivacaftor (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert. Ivacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang als unverändertes Arzneimittel mit dem Urin ausgeschieden. Bei gesunden Probanden beträgt die Halbwertszeit von Ivacaftor bei gleichzeitiger Gabe von Lumacaftor ungefähr 9 Stunden. Die typische CL/F (VK) von Ivacaftor bei Gabe in Kombination mit Lumacaftor betrug bei CF-Patienten schätzungsweise 25,1 l/h (40,5 %). (13)

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

Lumacaftor und Ivacaftor sind die bisher einzigen in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe zur ursächlichen Behandlung der CF bei Kindern unter 12 Jahren. Ivacaftor (Kalydeco®) ist als Monotherapie auch zur Therapie der CF bei bestimmten anderen Mutationen zugelassen. Lumacaftor hingegen besitzt keine Zulassung als Monotherapie und wurde im Jahr 2015 in der Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) erstmalig für Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, in Verkehr gebracht (13). Weiterhin ist Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) bereits für die ursächliche Behandlung der CF bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen zugelassen. Dieses Modul 2 bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Kinder von 2 bis 5 Jahren, die hF508del sind (13).

Seit 31.10.2018 ist weiterhin die neue Kombination aus Tezacaftor und Ivacaftor (Symkevi® in Kombination mit Kalydeco®) für Patienten ab 12 Jahren zugelassen, die hF508del sind. Symkevi® (in Kombination mit Kalydeco®) besitzt darüber hinaus die Zulassung für Patienten ab 12 Jahren, die eine spezifische Restfunktions-Mutation aufweisen (18).

Anders als die kausal und damit krankheitsmodifizierend wirkenden Medikamente Kalydeco®, Orkambi® und Symkevi® dienen alle anderen zur Behandlung der CF zugelassenen bzw. verfügbaren Medikamente (die in ihrer Gesamtheit als „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BST) die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lumacaftor/Ivacaftor in der vorliegenden Nutzenbewertung bilden) der Linderung der Symptomatik der CF und ihrer Komplikationen, ohne das biochemische Defizit der verringerten Funktion des Chlorid-Kanals zu korrigieren. Eine spezifische Zulassung für die

CF liegt nur für wenige der eingesetzten Medikamente vor. Mit der Gesamtheit dieser Medikamente kann eine eingeschränkt verbesserte und zeitweise Kontrolle von Atemwegsentzündungen und -Infektionen, Sekretmobilisierung zur Reduktion der Atemwegsobstruktion sowie Korrektur von Ernährungsdefiziten, die hauptsächlich durch die Pankreasinsuffizienz verursacht werden, erreicht werden. Diese symptomatischen Ansätze, zusammengefasst als BST bezeichnet, hatten seit ihrer Verfügbarkeit außer Symptomlinderung auch eine gewisse Verlängerung der Überlebenszeit zur Folge (19, 20). Kausal wirksam sind diese Ansätze jedoch allesamt nicht.

Patienten mit hF508del-Mutation weisen eine besondere Krankheitschwere auf (21-24), welche sich in einer schlechten körperlichen Entwicklung, rezidivierenden Atemwegsinfektionen, schlechten Lungenfunktionswerten und einer frühen Pankreasinsuffizienz manifestiert (21, 25). So ist eine homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen mit einer noch geringeren medianen Überlebenszeit für 2010 geborene Patienten verbunden (Median 39 Jahre), verglichen mit dem Durchschnitt von CF-Patienten ohne F508del-Mutation im CFTR-Gen (Median 46 Jahre) – dies als Vorhersage bei angenommener Mortalität wie im Jahr 2010 (26). Diese Überlebenszeiten beziehen sich auf Patienten, denen lediglich BST und noch keine der später verfügbaren kausalen Therapieoptionen (wie Orkambi® oder Kalydeco®) zur Verfügung standen. Da die F508del-Mutation zahlenmäßig bei weitem die Mehrheit aller einzelnen CF-Mutationen mit Krankheitswert ausmacht (in Deutschland sind ca. 47 % der CF-Patienten hF508del (27)), sind die Implikationen dieser hohen Morbidität bei Patienten mit homozygoter F508del-Mutation auch für das Gesundheitswesen besonders relevant.

Eine kausale Therapie der CF sollte so früh wie möglich nach der Geburt erfolgen, um irreversible Schäden zu verhindern bzw. hinauszuzögern. Die Krankheit manifestiert sich bereits vor der Geburt bzw. von Geburt an und führt unweigerlich zu Lungenstrukturdefekten, Entzündungen und Infektionen. Bereits wenige Monate Verzug in der CF-Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (28, 29). Da der Body Mass Index (BMI) per se auch mit der Lungenfunktion (FEV1) korreliert ist (30), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen auch von daher bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (31, 32) 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 diesen Zusammenhängen ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose.

Mit der Indikationserweiterung von LUM/IVA für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren wird diesem medizinischen Bedarf nach frühestmöglichem Behandlungsbeginn mit dieser kausalen Therapie noch besser als bisher entsprochen. Damit sind zusätzliche positive Effekte hinsichtlich der Lebenserwartung, der Lebensqualität und einer geringeren Schwere des Krankheitsverlaufs für die gesamte Lebenszeit der Patienten zu erwarten, die über das bei

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

dem bisherigen bestimmungsgemäßen Gebrauch von LUM/IVA bei Patienten ab 6 Jahren hinausgehen.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Orkambi <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Nein	15.01.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Aktuelle Fachinformation zu Orkambi<sup>®</sup> (13).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Aktuelle deutsche *Summary of Product Characteristics* (SmPC) zu Orkambi® (13).

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

#### **Für Abschnitt 2.1.1:**

Der ATC-Code wurde der aktuellen deutschen SmPC von Orkambi® entnommen (13).

#### **Für Abschnitt 2.1.2:**

Sämtliche Informationen zum Wirkmechanismus von Orkambi® entstammen den jeweiligen Abschnitten 2.5 des Zulassungsantrages (bzw. des Antrags auf Indikationserweiterung) für Orkambi® an die EMA (eCTD 2.5 clinical overview), dem Abschnitt 2.7.2 des Antrages auf Indikationserweiterung bei der EMA (eCTD 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies) und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) (13, 17, 33).

#### **Für Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2:**

Die Angaben entstammen der aktuellen deutschen SmPC von Orkambi® (13).

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
2. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2018. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html> [Zugriff am: 17.09.2018].
4. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, Li, H, Sheppard, DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
5. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). List of current CFTR2 variants. 2018 31.08.2018. Report No.
6. Elborn, JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
7. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-33.
8. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD, Burton, B, Stack, JH, Straley, KS, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(46):18843-8.
9. Veit, G, Avramescu, RG, Chiang, AN, Houck, SA, Cai, Z, Peters, KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell.* 2016;27(3):424-33.
10. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD, Burton, B, Cao, D, Neuberger, T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(44):18825-30.
11. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem.* 2008(3):91-120.
12. Yu, H, Burton, B, Huang, CJ, Worley, J, Cao, D, Johnson, JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):237-45.
13. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.
14. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Clinical Overview, eCTD Section 2.5. 2014.
15. Boyle, MP, Bell, SC, Konstan, MW, McColley, SA, Rowe, SM, Rietschel, E, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):527-38.
16. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 2017. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation.; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01897233> [Zugriff am: 30.05.2017].
17. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - 2.5 Clinical Overview, eCTD - Addendum 2-5y Line Extension. 2018.

18. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2018. Fachinformation zu Symkevi®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022232> [Zugriff am: 08.01.2019].
19. Smyth, AR, Bell, SC, Bojcin, S, Bryon, M, Duff, A, Flume, P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-42.
20. Ratjen, F, Grasemann, H. New therapies in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(5):614-27.
21. McKone, EF, Emerson, SS, Edwards, KL, Aitken, ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2003;361(9370):1671-6.
22. Johansen, HK, Nir, M, Hoiby, N, Koch, C, Schwartz, M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet.* 1991;337(8742):631-4.
23. Kerem, E, Kerem, B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22(6):387-95.
24. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, Canny, GJ, Levison, H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
25. Hauber, HP, Reinhardt, D, Pforte, A. Epidemiologie der CF-Erkrankung. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M, editors. *Cystische Fibrose* p. 255-61. 2001.
26. MacKenzie, T, Gifford, AH, Sadosky, KA, Quinton, HB, Knapp, EA, Goss, CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):233-41.
27. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
28. Powers, SW, Jones, JS, Ferguson, KS, Piazza-Waggoner, C, Daines, C, Acton, JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2005;116(6):1442-50.
29. Yen, EH, Quinton, H, Borowitz, D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162(3):530-5 e1.
30. Zemel, BS, Jawad, AF, FitzSimmons, S, Stallings, VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr.* 2000;137(3):374-80.
31. Pillarisetti, N, Williamson, E, Linnane, B, Skoric, B, Robertson, CF, Robinson, P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):75-81.
32. Ratjen, F, Tullis, E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; p. 593-604. 2008.
33. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies, eCTD - Addendum 2-5y Line Extension. 2018.