

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
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

Abkürzung	Bedeutung
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>
CF	Zystische Fibrose (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CL/F	Scheinbare <i>Clearance</i>
C _{max}	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.

Präambel:

Für das Anwendungsgebiet A (AWG A), auf das sich das Dossier bezieht, wurde Lumacaftor/Ivacaftor am 15.01.2019 eine Zulassungserweiterung ausgesprochen. Im Rahmen der Nutzenbewertung hat der G-BA für dieses AWG A am 15.08.2019 einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt (1). Dieser Beschluss wurde bis zum 01.10.2021 befristet, weshalb dieses Dossier zur Nutzenbewertung auf der Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vorgelegt wird.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Multi-Organ-Erkrankung. 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, sodass 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 (2), wodurch es zu progredienter Lungengewebsschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

CF ist jedoch nicht auf pathologische Veränderungen der Lunge beschränkt, sondern geht u. a. häufig mit einer Pankreas-Dysfunktion, Lebererkrankung mit dem Risiko des Fortschreitens zur Leberzirrhose, Darm-Funktionsstörungen und erhöhter Elektrolyt-Konzentration im Schweiß einher. 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 (3).

Insgesamt sind bis heute 2.103 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (4). Davon werden 360 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft (5), die in sechs verschiedenen Mutationsklassen, auf Basis ihrer Auswirkungen auf die CFTR-Protein-Produktion und -Funktion, zusammengefasst werden (6-8). Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein vollständiges

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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-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 fünf 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).

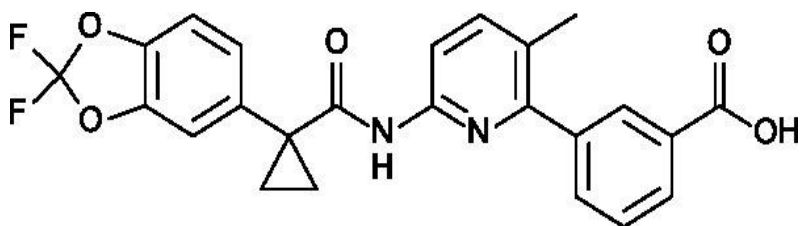
Eine bestimmte Mutation kann zu vielfältigen Defekten führen und somit in mehrere Mutationsklassen fallen. Beispielsweise führt die F508del-Mutation neben dem Defekt in der Proteinfaltung und zellulären Prozessierung (Klasse II) auch zu Störungen der Offenwahrscheinlichkeit (Gating, Klasse III) sowie zur Verringerung der Stabilität (Klasse IV) der ohnehin geringen Menge des CFTR-Proteins, die in die Zellmembran gelangt (9, 10).

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 Faltungs- und Prozessierungsdefekts werden zudem die Offenwahrscheinlichkeit sowie die Stabilität von F508del-CFTR erhöht (9). Lumacaftor gehört aufgrund seiner Wirkung zu den sogenannten CFTR-Korrektoren.

Abbildung 1: Strukturformel von Lumacaftor

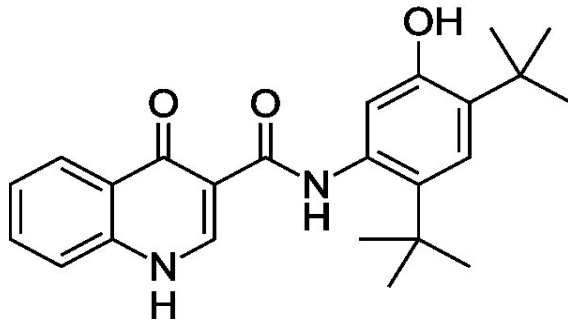


Ivacaftor (IVA, Strukturformel siehe Abbildung 2) verbessert die Funktionsfähigkeit in der Zellmembran befindlicher CFTR-Proteinkanäle. Dieser Effekt wurde auch bei Lumacaftor-korrigiertem F508del-CFTR nachgewiesen. Der Wirkstoff verlängert die Dauer der Öffnung des durch Phosphorylierung aktivierten Kanals, wodurch die Offenwahrscheinlichkeit des (defekten) Ionenkanals und der Chloridionentransport aus den Zellen erhöht wird (11, 12). Der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

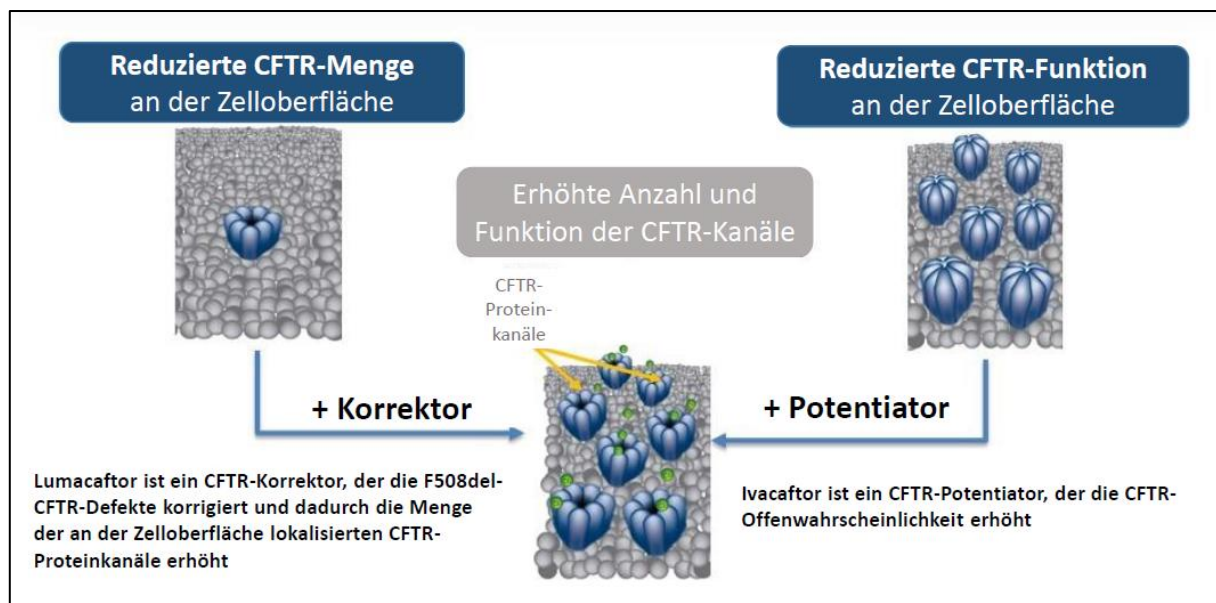
genaue molekulare Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Ivacaftor gehört aufgrund seiner Wirkung zu den sogenannten CFTR-Potentiatoren.

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 (11) und Ivacaftor als CFTR-Potentiator erhöht zusätzlich die Offenwahrscheinlichkeit des defekten Ionenkanals (13). Insgesamt kommt es damit zu einem Anstieg des Chloridionentransports (14). 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 24 h-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 (14).

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 (15).

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 12 h-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 (14).

In zwei Studien reduzierte Lumacaftor im *Steady State* erheblich die Verfügbarkeit von Ivacaftor (um ca. 80 %) aufgrund des CYP3A-Induktionseffektes von Lumacaftor (15). Diese Eigenschaft von Lumacaftor ist auch die Ursache für die erhöhte Dosierung von Ivacaftor in der Kombination mit Lumacaftor (250 mg alle 12 h) im Vergleich zu 150 mg alle 12 h bei Ivacaftor-Monotherapie. Mit der höheren Ivacaftor-Dosierung (250 mg alle 12 h) werden bei Applikation der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombination wirksame Ivacaftor-Spiegel *in vivo* erreicht (15, 16). Die Exposition (AUC) gegenüber Ivacaftor im Blutplasma war bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar (14).

Im Rahmen der Dosis-Findung für die Indikationserweiterung für Kleinkinder von 2 bis einschließlich 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 Kleinkindern 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 (17). 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 Kleinkindern 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 $4,64 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ ergab. Für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg ergab die orale Verabreichung von 188 mg Ivacaftor zweimal täglich (alle 12 Stunden) im Median eine Exposition von $5,99 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$. Für Lumacaftor ergaben die Simulationen im Median eine Exposition von $175 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ bei einer Dosis von 100 mg Lumacaftor (für Patienten mit einem Körpergewicht <14 kg) und $212 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ bei einer Dosis von 150 mg Lumacaftor (für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg). Die errechneten Expositionen sind vergleichbar mit den Expositionen bei Patienten ab 6 Jahren und älter (für Lumacaftor: $215 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, $241 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren und $209 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ für Patienten im Alter von 18 Jahren und älter; für Ivacaftor: $5,69 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, $3,58 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren und $3,41 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ für Patienten im Alter von 18 Jahren und älter) (18).

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 $23,5 \text{ l}$ (48,7 %) für das zentrale Kompartiment und $33,3 \text{ l}$ (30,5 %) für das periphere Kompartiment (Variationskoeffizient [VK] in Prozent). 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 $95,0 \text{ l}$ (53,9 %) für das zentrale Kompartiment und 201 l (26,6 %) für das periphere Kompartiment (VK in Prozent) (14).

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 Fünfzigstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen (14).

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 in Prozent) 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 in Prozent) von Ivacaftor bei Gabe in Kombination mit Lumacaftor betrug bei CF-Patienten schätzungsweise 25,1 l/h (40,5 %) (14).

Medizinischer Bedarf

Lumacaftor/Ivacaftor ist die bisher einzige in Deutschland zugelassene Festkombination zur ursächlichen Behandlung der CF bei Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Alle anderen zur Behandlung der CF verfügbaren Medikamente (die in ihrer Gesamtheit als „best supportive care“ (BSC) bezeichnet werden und die auch die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lumacaftor/Ivacaftor in der vorliegenden Nutzenbewertung bilden), dienen der Linderung der Symptomatik der CF und ihrer Komplikationen, ohne das biochemische Defizit der verringerten Funktion des Chlorid-Kanals zu korrigieren.

Eine kausale Therapie der CF sollte so früh wie möglich nach der Geburt erfolgen, um irreversible Schäden zu verhindern bzw. hinauszuzögern. BSC ermöglicht die Verlangsamung der Progredienz nur sehr eingeschränkt und vermag strukturelle Organschäden nicht zu verhindern. Daraus resultiert der bestehende hohe medizinische Bedarf für die Patienten im AWG A bei ausschließlicher Verfügbarkeit von BSC.

Seit der Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (diese wurde im Januar 2019 erteilt), kann diesem medizinischen Bedarf nach frühestmöglichem Behandlungsbeginn erstmalig mit einer kausal wirkenden Therapieoption entsprochen werden.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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 ^a
Orkambi [®] 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“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Aktuelle deutsche *Summary of Product Characteristics* (SmPC) zu Orkambi[®] (14).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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
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
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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® (14).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 0 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur Erkrankung, zum Wirkmechanismus und der pharmakokinetischen Charakteristika wurden den jeweils zitierten Literaturstellen entnommen. Der ATC-Code wurde der aktuellen deutschen SmPC von Orkambi® entnommen (14).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2 - 5 Jahre). 2019.
2. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
3. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
4. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2021. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> [Zugriff am: 27.04.2021].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). 2021. List of current CFTR2 variants; Abrufbar unter: https://cftr2.org/mutations_history [Zugriff am: 27.04.2021].
6. Elborn, JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.
7. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, et al. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;52:47-57.
8. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(2):117-33.
9. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD, 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.
10. Veit, G, Avramescu, RG, Chiang, AN, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016;27(3):424-33.
11. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD, 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.
12. 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.
13. Yu, H, Burton, B, Huang, CJ, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros*. 2012;11(3):237-45.
14. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
15. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Clinical Overview, eCTD Section 2.5. 2014.
16. Boyle, MP, Bell, SC, Konstan, MW, 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.
17. clinicaltrials.gov. 2021. 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: 02.07.2021].
18. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - 2.5 Clinical Overview, eCTD - Addendum 2-5y Line Extension. 2018.