

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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.....	8
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	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX16-809-122	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Dosierungsempfehlungen für Orkambi® bei Patienten ab 1 Jahr	24
Tabelle 1-14: Behandlungseinleitung bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen	25
Tabelle 1-15: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion.....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
BST	Bestmögliche symptomatische Therapie
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CYP	Cytochrom P450
F508del	Mutation im CFTR-Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
PT	Preferred Terms nach MedDRA
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 1-2) 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: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Anschrift:	Northwood court, Santry Unit 49, Block F2 Dublin 9, D09 T665 Ireland

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lumacaftor/Ivacaftor
Handelsname:	Orkambi®
ATC-Code:	R07AX30
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	37447
Pharmazentralnummer (PZN)	15246451, 15246445, 18673076
ICD-10-GM-Code	E84.0, E84.1, E84.80, E84.87, E84.88, E84.9
Alpha-ID	I2487, I2488, I32495, I130516, I129376, I18531

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 1-4 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 1-4: 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 1 Jahr, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(<i>CFTR</i>)-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	04.07.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: 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 2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	15.01.2019
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

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	<u>Best Supportive Care (BSC)</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem früheren Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer homozygoten *F508del*-Mutation (*F508del*) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-*(CFTR)*-Gen bereits am 29. November 2012 eine „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BST) als zVT festgelegt (Vorgangsnummer 2012-B-050) und dies in einem weiteren Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-134) am 25. Februar 2015 für CF-Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation bestätigt. Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet Patienten von 2 bis 5 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen hat der G-BA die Bezeichnung „Best Supportive Care (BSC)“ für die zVT verwendet und erklärt, dass BST in der klinischen Umsetzung BSC gleichgesetzt werden kann. Im Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf im Anwendungsgebiet „Patienten von 2 bis 5 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen“ wurde ebenfalls der Begriff „BSC“ verwendet. Aus diesem Grund wird die zVT im gesamten Nutzendossier dieses Anwendungsgebietes als BSC bezeichnet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die vorliegende Nutzenbewertung bei Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, fand kein erneutes Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt.

Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit CF mit einer homozygoten *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen im November 2012 (Alter ab 6 Jahren) und im Februar 2015 (Alter ab 12 Jahren) festgelegte zVT BSC auch für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren heranzuziehen ist. Zudem wurde BSC in den Beschlüssen des G-BA vom August 2019 und vom März 2022 für (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren als zVT bestätigt. In der Zeit seit dem letzten Beschluss zu Lumacaftor/Ivacaftor wurden im Indikationsgebiet der CF speziell für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, keine neuen Therapien zugelassen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Studie VX16-809-122 ist eine einarmige, zweiteilige (Teil A und Teil B), multizentrische, offene Phase-III-Studie. Teil B der Studie VX16-809-122 untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor über eine Behandlungsdauer von 24 Wochen bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind. Teil A untersucht die Sicherheit und Pharmakokinetik von Lumacaftor/Ivacaftor über eine Behandlungsdauer von 15 Tagen bei derselben Population.

In Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX16-809-122 numerisch übersichtlich aufgeführt. Es sind die mittleren Änderungen zwischen Baseline und Woche 24 dargestellt.

Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX16-809-122

Endpunkte	Effekt (Studie VX16-809-122, N=46 ^a)	
Morbidität		
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung des BMI z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,04±0,55 [-0,14; 0,22]
Absolute Veränderung des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,04±0,53 [-0,13; 0,22]
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,06±0,33 [-0,05; 0,17]
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,07±0,52 [-0,11; 0,24]
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	-29,1±13,5 [-34,8; -23,4]
	durchschnittliche Änderung bis Woche 24 ± SD [95%-KI]	-31,3±13,0 [-35,8; -26,9]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Effekt (Studie VX16-809-122, N=46 ^a)	
	Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]
Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum	mittlere Änderung ±SD [95%-KI]	-295,5±329,9 [-416,6; -174,5]
Absolute Veränderung der Lipase im Serum	mittlere Änderung ± SD [Min; Max]	-26,77±53,92 [-207,0; 77,0]
Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum	mittlere Änderung ± SD [Min; Max]	-2,1±5,3 [-14; 13]
Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	-106,63±186,98 [-180,60; -32,66]
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation bis Woche 24	n/N (%)	9/46 (19,6)
Anzahl pulmonaler Exazerbationen pro Patientenjahr	MW±SD	0,6±1,5
Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24	n/N (%)	3/46 (6,5)
Anzahl Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenjahr	MW±SD	0,2±0,7
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	n/N (%)	0/46 (0)
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	n/N (%)	44/46 (95,7)
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	n/N (%)	5/46 (10,9)
Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad 3 oder 4)	n/N (%)	2/46 (4,3)
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten	n/N (%)	1/46 (2,2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Effekt (Studie VX16-809-122, N=46 ^a)	
Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (≥10%)		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	30/46 (65,2)
PT: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	n/N (%)	10/46 (21,7)
PT: Infektion der oberen Atemwege	n/N (%)	6/46 (13,0)
PT: Ohreninfektion	n/N (%)	5/46 (10,9)
PT: Virale Infektion der oberen Atemwege	n/N (%)	5/46 (10,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	n/N (%)	22/46 (47,8)
PT: Husten	n/N (%)	16/46 (34,8)
PT: Rhinorrhoe	n/N (%)	5/46 (10,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	n/N (%)	20/46 (43,5)
PT: Erbrechen	n/N (%)	8/46 (17,4)
PT: Obstipation	n/N (%)	5/46 (10,9)
SOC: Untersuchungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	15/46 (32,6)
PT: Pseudomonas-Test positiv	n/N (%)	5/46 (10,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	n/N (%)	11/46 (23,9)
PT: Fieber	n/N (%)	10/46 (21,7)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	n/N (%)	10/46 (21,7)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Effekt (Studie VX16-809-122, N=46 ^a)	
	n/N (%)	
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	n/N (%)	6/46 (13,0)
Anzahl der Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (≥5%)		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	3/46 (6,5)
PT: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	n/N (%)	3/46 (6,5)
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse		
Erhöhte Transaminasewerte	n/N (%)	4/46 (8,7)
Respiratorische Symptome	n/N (%)	1/46 (2,2)
Respiratorische Ereignisse	n/N (%)	1/46 (2,2)
a: Anzahl eingeschlossener Patienten in die Studie VX16-809-122, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX16-809-122		

Der Gesundheitszustand der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren wird unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor verbessert. In der Kategorie Morbidität liegen für diese Patienten eine Stabilisierung von Wachstumsparametern (Body-Mass-Index (BMI) z-Score, Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergrößen z-Score), ein Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, Hinweise auf eine Restitution der Pankreasfunktion (fäkale Elastase-1, immunreaktives Trypsinogen im Serum, Lipase im Serum und pankreatische Amylase im Serum), eine Verbesserung der Entzündungsprozesse im Darm (fäkales Calprotectin) und eine niedrige Rate an pulmonalen Exazerbationen bzw. CF-bedingten Hospitalisierungen vor. In der Kategorie Mortalität gab es keine Todesfälle. In der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit zeigte sich, dass Lumacaftor/Ivacaftor insgesamt eine gut verträgliche Therapie ist. In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX16-809-122 wurden keine auffälligen Abweichungen bei den Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren im Vergleich zu den älteren Populationen beobachtet.

Die Daten der einarmigen Studie VX16-809-122 zeigen somit, dass Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren positive patientenrelevante Behandlungseffekte hat und unterstützt die Ableitung eines Zusatznutzens für die Patientenpopulation durch Zuhilfenahme eines Evidenztransfers.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, liegt die einarmige Studie VX16-809-122 vor. Die Studie liefert Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, auf Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren.

Entsprechend der Rationalen des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von Ivacaftor und Ivacaftor-Kombinationen ist die Übertragbarkeit aus den folgenden Gründen gegeben:

1. Die CF ist eine progressive, multisystemische Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation der Krankheitslast. Sie entsteht durch Mutationen im *CFTR*-Gen, welche Störungen im *CFTR*-Chloridkanal von Epithelzellen zur Folge haben. Diese Pathophysiologie ist für alle Altersgruppen identisch.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

2. Der *CFTR*-Korrektor-Effekt von Lumacaftor und der *CFTR*-Potentiator-Effekt von Ivacaftor führt zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen unabhängig vom Alter.
3. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren und die für Patientinnen und Patienten ab 2, 6 und 12 Jahren sind identisch („Best Supportive Care“).

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen. Eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX16-809-121 bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren sowie der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Patienten ab 12 Jahren ist daher möglich und angezeigt.

Für die älteren Patienten wurde jeweils auf Basis direkter Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor und der zVT BSC ein Zusatznutzen vergeben (Patienten ab 12 Jahren: beträchtlich; Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren und (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren: nicht quantifizierbar). Für die (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren beruht der Zusatznutzen auf einem Vorteil im BMI z-Score sowie den Ergebnissen der älteren Populationen. Die CF verläuft progredient, das heißt die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, sodass jüngere Patienten mit CF – wie die hier zu betrachtenden Kleinkinder – bereits Symptome, wenn auch wenige wie z. B. die einer pankreatischen Insuffizienz, aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. In der Studie VX16-809-122 konnten trotzdem patientenrelevante Effekte unter Lumacaftor/Ivacaftor gezeigt werden: insbesondere eine Stabilisierung von körperlichen Wachstumsparametern (BMI, Gewicht, Länge und zugehörige z-Scores), ein Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, Hinweise auf eine Restitution der exokrinen Pankreasfunktion, eine Verbesserung der Entzündungsprozesse im Darm und eine niedrige Rate an pulmonalen Exazerbationen. Durch die Indikationserweiterung für Kleinkinder kann ein noch früherer Behandlungsbeginn ermöglicht werden, dem auch der G-BA aufgrund der Progredienz eine besondere Bedeutung zugesprochen hat. Der frühestmögliche kausale Behandlungsbeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor beinhaltet den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten.

In der Gesamtschau liegen eine identische genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie sowie ein progredienter Krankheitsverlauf vor. Hinzu kommt, dass ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn eine besondere Bedeutung hat und klinische Studien in dieser Altersgruppe in der Durchführung eingeschränkt sind. Daher geht Vertex von

einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens – insbesondere bezüglich des BMI z-Scores – von Lumacaftor/Ivacaftor für ältere Patienten auf die Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit derselben Mutation aus. Aufgrund der hiermit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar. Es ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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 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 6.776 angegeben. Dabei ist 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.

Die CF ist eine multisystemische Erkrankung und tritt in bestimmten Organen bereits intrauterin in Erscheinung. Die Symptome sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Die unterschiedlichen Verlaufsformen, der Schweregrad und die daraus resultierende Mortalität von CF-Patienten lassen sich durch die verschiedenen *CFTR*-Mutationen erklären. Bei Patienten mit Mutationen, die keine oder nur sehr geringe *CFTR*-Aktivität nach sich ziehen (wie bei *F508del*) können schwerwiegende Symptome bereits sehr früh im Säuglingsalter auftreten. Die Erkrankungsprogression ist dann schnell und führt letztendlich zum frühzeitigen Tod.

Gemäß der Zulassung ist die Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor/Ivacaftor mit der Zulassungserweiterung entsprechend dieses Anwendungsgebietes A zur Behandlung von Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren angezeigt, die homozygot für die *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 Lumacaftor/Ivacaftor.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei CF-Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation beginnt die klinische Manifestation der Erkrankung bereits intrauterin. Betroffene leiden an schwerer und progredienter, multisystemischer Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist und die Lebenserwartung sowie Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert. So existieren im Säuglings- und Kleinkindalter bereits erhebliche gesundheitliche Probleme. Ein Teil der Organveränderungen ist zwar potentiell noch reversibel, allerdings progredieren auch diese unbehandelt bis hin zu irreversiblen Organschäden. Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, für die vor Markteinführung von Lumacaftor/Ivacaftor keine kausale Therapie existierte, sondern eine rein symptomatische Therapie im Sinne von BSC erfolgte.

Trotz des Beitrags, den symptomatische Therapien zur Behandlung der Krankheitsfolgen leisten, können dadurch die wichtigen Ziele einer CF-Therapie – Verlangsamung bzw. Vermeidung der Progression und Verlängerung der Lebenszeit – nicht ausreichend erreicht werden. Durch das Adressieren des zugrunde liegenden Defekts der Erkrankung können diese deutlicher erzielt werden. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen, die zielgerichtet an der Ursache der Erkrankung ansetzen.

Die Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor ist die erste kausale Therapie für CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Durch die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor werden sowohl die Anzahl als auch die Offenwahrscheinlichkeit der *CFTR*-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, einer Verbesserung des Flüssigkeitshaushaltes in den betroffenen Organen und damit zu einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus. Somit adressiert Lumacaftor/Ivacaftor den therapeutischen Bedarf dieser sehr jungen Patientenpopulation.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	Ca. 50
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: 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	CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	nicht quantifizierbar	Ca. 50
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind (Körpergewicht 7 bis <9 kg).	141.396,31 €
A	CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind (Körpergewicht 9 bis <14 kg).	141.396,31 €
A	CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind (Körpergewicht ≥14 kg).	141.396,31 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	<i>Best Supportive Care</i>	CF-Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	Patientenindividuell

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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)

Die folgenden Angaben sind der deutschen *Summary of Product Characteristics* (SmPC) für Orkambi[®] entnommen:

4.1 Anwendungsgebiete

Orkambi[®] Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 1 Jahr, die homozygot für die *F508del*-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

4.2 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

Tabelle 1-13: Dosierungsempfehlungen für Orkambi[®] bei Patienten ab 1 Jahr

Alter	Gewicht	Stärke	Dosis (alle 12 Stunden)	
			Morgens	Abends
1 bis <2 Jahre	7 kg bis <9 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg	1 Beutel	1 Beutel
	9 kg bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	1 Beutel	1 Beutel
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg	1 Beutel	1 Beutel
2 bis 5 Jahre	<14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	1 Beutel	1 Beutel
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg	1 Beutel	1 Beutel
Ab 6 Jahren	Siehe Fachinformation von Orkambi-Tabletten für weitere Angaben.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit der Behandlung kann an jedem beliebigen Tag der Woche begonnen werden. Das Arzneimittel 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 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 sollte bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung der Behandlung in der ersten Behandlungswoche die Dosis auf einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Tabelle 1-14).

Tabelle 1-14: Behandlungseinleitung bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen

Alter	Gewicht	Stärke	Woche 1 der Behandlung	Ab Woche 2
1 bis <2 Jahre	7 kg bis <9 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg	1 Beutel jeden zweiten Tag, d. h. Tag 1,3,5,7.	Ab Tag 8 sollte die empfohlene Tagesdosis angewendet werden
	9 kg bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg		
2 bis 5 Jahre	<14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg		
Ab 6 Jahren	Siehe Fachinformation von Orkambi-Tabletten für weitere Angaben.			

Wenn die Behandlung länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, sollte die Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden (siehe Tabelle 1-14). Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Besondere Patientengruppen*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 ist Vorsicht geboten (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.

Zur Anwendung des Arzneimittels 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 bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht in einer reduzierten Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 1-15.

Tabelle 1-15: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

Alter	Gewicht	Stärke	Mäßig (Child-Pugh-Klasse B)		Stark (Child-Pugh-Klasse C)	
			Morgens	Abends	Morgens	Abends
1 bis <2 Jahre	7 kg bis <9 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen jeden zweiten Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag oder weniger oft*	Keine Dosis
	9 kg bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg				
2 bis 5 Jahre	<14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen jeden zweiten Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag oder weniger oft*	Keine Dosis
	≥ 14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg				

* Das Dosierungsintervall sollte je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi® bei Kindern unter 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierArt 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 altersgerechten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und die Mischung ist vollständig zu verzehren. Beispiele für weiche Speisen oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst oder Gemüse, aromatisierter Joghurt, Apfelmus, Wasser, Milch, Muttermilch, Säuglingsnahrung 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.

4.3 Gegenanzeigen

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