

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: 07.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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: Lumacaftor und Ivacaftor Expositionen ($AUC_{0-12\text{ h}}$) von CF-Patienten nach Altersgruppen	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Lumacaftor	8
Abbildung 2: Strukturformel von Ivacaftor	8
Abbildung 3: Prinzip-Darstellung der dualen pharmakologischen Ansätze der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombinationstherapie	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the concentration versus time Curve)
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis), syn. Mukoviszidose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CL/F	Scheinbare Clearance
C _{max}	Maximal gemessene Konzentration (maximum observed concentration)
CYP	Cytochrom P450
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
F508del	Mutation im CFTR-Gen mit einer Leserasterverschiebung des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
h	Stunde
I	Ivacaftor
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
L	Lumacaftor
l	Liter
M1	Hydroxymethyl-Ivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftor-Carboxylat (Metabolit 6)
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
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

Wirkstoff:	Lumacaftor/Ivacaftor
Handelsname:	Orkambi®
ATC-Code:	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
18673076	EU/1/15/1059/008	75 mg/94 mg (Lumacaftor/Ivacaftor)	56 Beutel Granulat (4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln)
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 zystische Fibrose (CF, syn. Mukoviszidose) ist eine autosomal rezessiv vererbte, progressiv verlaufende Stoffwechselerkrankung. Sie beruht auf einem Defekt des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Proteins, einem epithelialen transmembranen Chloridionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, der Bauchspeicheldrüse sowie vielen weiteren Organen exprimiert wird. Aufgrund von Mutationen im *CFTR*-Gen ist der Kanal entweder nicht in ausreichender Anzahl vorhanden oder nicht in der Lage, Chlorid- und Bicarbonationen aus der Zelle abzugeben. Dadurch kommt es in der Lunge, mangels osmotischer Wasseraufnahme aus dem Gewebe, zur Bildung eines zähen Bronchialschleims, der nicht abtransportiert werden kann. Obstruktive Lungenkomplikationen sowie eine starke Anfälligkeit für akute und chronische Lungeninfektionen (1) mit progredienter Lungengewebschädigung bis hin zum Verlust der Lungenfunktion, sind die Folge.

Die CF ist eine Multiorganerkrankung und nicht auf pathologische Veränderungen der Lunge beschränkt. Sie 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. Das Ausmaß der Funktionseinschränkung der betroffenen Organsysteme ist abhängig von der vorliegenden Mutation im *CFTR*-Gen (2).

Insgesamt sind bis heute 2.114 verschiedene Mutationen im *CFTR*-Gen bekannt (3), von denen derzeit 719 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft werden (4). Anhand ihrer Auswirkungen auf die *CFTR*-Proteinproduktion und -funktion lassen sich die einzelnen Mutationen üblicherweise in sechs verschiedene Mutationsklassen einteilen (siehe hierzu auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1) (5-7). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), wodurch kein

vollständiges *CFTR*-Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation im *CFTR*-Gen mit einer Leserasterverschiebung des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht [*F508del*]) wird das entstehende *CFTR*-Protein nicht korrekt prozessiert und schließlich abgebaut, sodass keine ausreichende Anzahl an *CFTR*-Protein zur apikalen Zellmembran gelangen kann (erreicht das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch, so ist es nur eingeschränkt funktionsfähig). Bei Mutationen der Klasse III – auch Gating-Mutationen genannt – ist die Offenwahrscheinlichkeit des *CFTR*-Kanalproteins gestört. Bei Mutationen der Klasse IV ist die Leitfähigkeit des Ionenkanals beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Anzahl des *CFTR*-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI) (8). 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 einer schnellen Progression, die Klassen IV-VI mit etwas langsamer progredienter Manifestation assoziiert (5).

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 Anzahl des *CFTR*-Proteins, die in die Zellmembran gelangt (9, 10).

Wirkmechanismus von Lumacaftor und Ivacaftor

Lumacaftor und Ivacaftor gehören zu der Substanzgruppe der *CFTR*-Modulatoren, einer pharmakologischen Klasse von Wirkstoffen, die sich spezifisch gegen den durch die vorliegende Mutation im *CFTR*-Gen verursachten Defekt des *CFTR*-Proteins richten und somit direkt gegen die Ursache der CF wirken. Es handelt sich um kleine Moleküle mit einer hohen Bioverfügbarkeit, die direkt an den *CFTR*-Proteinen ansetzen und deren Struktur oder Funktion verändern. Es werden zwei Formen von *CFTR*-Modulatoren unterschieden:

- *CFTR*-Korrektoren, zu denen auch Lumacaftor gehört, erhöhen die Anzahl der *CFTR*-Proteine in der Zellmembran, indem sie die zelluläre Faltung und Prozessierung fehlerhafter *CFTR*-Proteine korrigieren und deren Stabilität und den Transport zur Zelloberfläche verbessern (11, 12).
- *CFTR*-Potentioren, wie Ivacaftor, verbessern die Funktion der *CFTR*-Proteine in der Zellmembran. Ivacaftor z. B. erhöht die Offenwahrscheinlichkeit, des Kanals und verbessert dadurch den Transport von Chlorid- und Bicarbonationen (13).

Chemische Eigenschaften von Lumacaftor und Ivacaftor:

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

Lumacaftor (Strukturformel siehe Abbildung 1) erhöht *in vitro* die Anzahl 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.

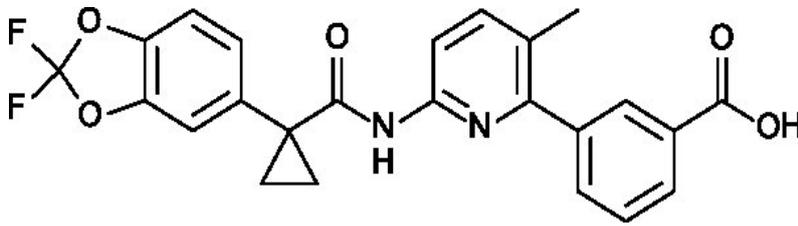


Abbildung 1: Strukturformel von Lumacaftor

Ivacaftor (Strukturformel siehe Abbildung 2) verbessert die Funktionsfähigkeit in der Zellmembran befindlicher *CFTR*-Kanalproteine. 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 (14, 15). Der genaue molekulare Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Ivacaftor gehört aufgrund seiner Wirkung zu den sogenannten *CFTR*-Potentiatoren.

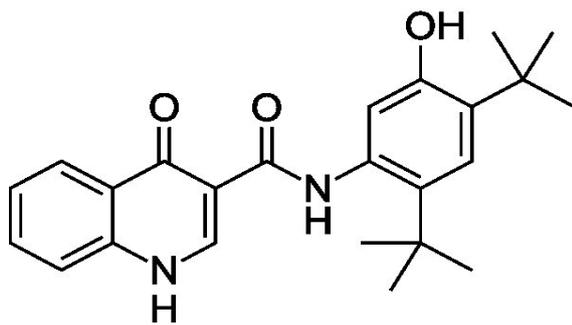


Abbildung 2: Strukturformel von Ivacaftor

In Kombination zeigen die beiden Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor *in vitro* einen positiven Effekt auf die Expressionsdichte und die Funktion von *CFTR*-Kanalproteinen. Lumacaftor als *CFTR*-Korrektor erhöht die Anzahl von *CFTR*-Kanalproteinen in der Zellmembran (14) und Ivacaftor als *CFTR*-Potentiator erhöht zusätzlich die Offenwahrscheinlichkeit des defekten Ionenkanals (16). Insgesamt kommt es damit zu einem Anstieg des Chloridionentransports (12). Die beiden unterschiedlichen Wirkprinzipien von Lumacaftor/Ivacaftor sind in Abbildung 3 veranschaulicht.

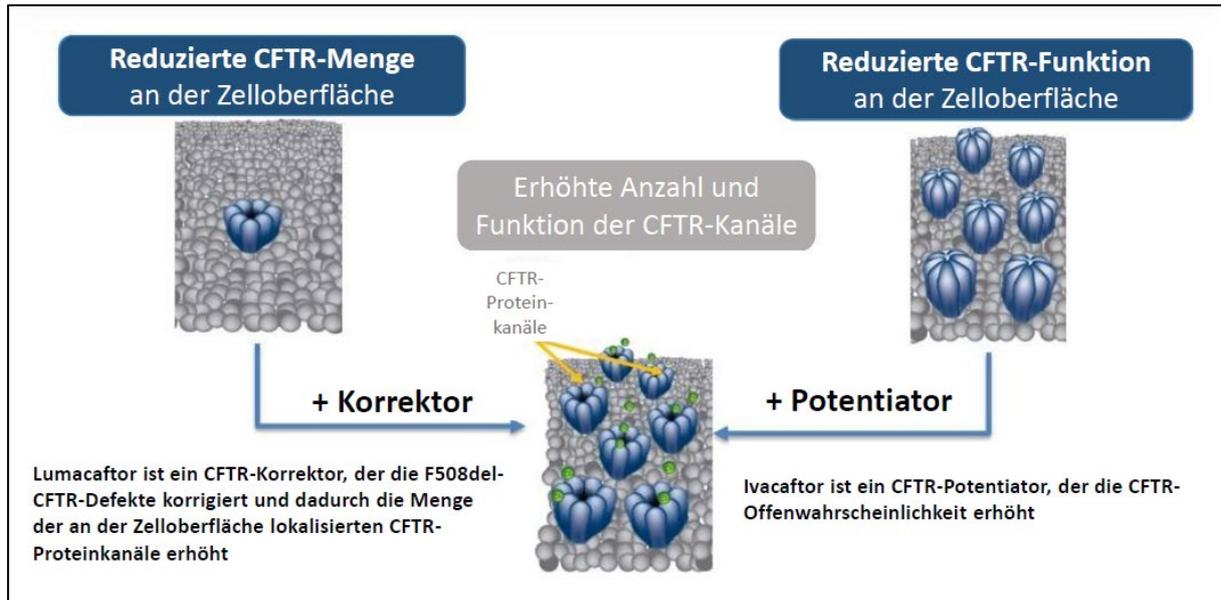


Abbildung 3: Prinzip-Darstellung der dualen pharmakologischen Ansätze der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombinationstherapie

Quelle: eigene Darstellung.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Resorption

Lumacaftor wird oral verabreicht und erreicht bei erwachsenen Patienten etwa 4 Stunden (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 (12).

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 (17).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Verfügbarkeit von Ivacaftor auf das 3-fache, wenn es mit fetthaltigen Lebensmitteln eingenommen wurde (12).

In zwei Studien reduzierte Lumacaftor im Steady State erheblich die Verfügbarkeit von Ivacaftor (um ca. 80%) aufgrund des Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A (CYP3A)-Induktionseffektes von Lumacaftor (17). Diese Eigenschaft von Lumacaftor ist auch die Ursache für die erhöhte Dosierung von Ivacaftor in der Kombination mit Lumacaftor (94 mg [7 bis <9 kg], 125 mg [9 bis <14 kg] bzw. 188 mg [\geq 14 kg] alle 12 h im Vergleich zu 50 mg [\geq 7 kg bis <14 kg] bzw. 75 mg [\geq 14 bis <25 kg] alle 12 h bei Ivacaftor-Monotherapie) (12, 18). Mit der höheren Ivacaftor-Dosierung werden bei Applikation der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombination wirksame Ivacaftor-Spiegel *in vivo* erreicht (19, 20). Die Exposition (AUC) gegenüber Ivacaftor im Blutplasma war bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar (12).

Im Rahmen der Dosis-Findung für die Indikationserweiterung für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren wurde eine zweiteilige Phase 3 Studie zur Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter Dosierungen von Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt (Studie VX16-809-122). In Part A der Studie wird die PK, Sicherheit und Verträglichkeit bei wiederholter Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor (über zwei Wochen) bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren untersucht, die homozygot hinsichtlich der *F508del*-Mutation auf dem *CFTR*-Gen sind (Kohorte A: 18 bis <24 Monate; Kohorte B: 12 bis <18 Monate). Part A der Studie war die Voraussetzung zu Part B, die ebenfalls PK, Sicherheit und Verträglichkeit bei wiederholter Lumacaftor/Ivacaftor-Gabe über 24 Wochen bei dem gleichen Patientenkollektiv untersuchte (21). Unter den gewählten Dosierungen von 75/94 mg, 100/125 mg und 150/188 mg (Lumacaftor/Ivacaftor Granulat) zweimal täglich (alle 12 h) für die Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren zeigten sich die wesentlichen PK-Parameter sehr gut mit denen vergleichbar, die bei den Dosierungen von 100/125 mg bzw. 150/188 mg (Lumacaftor/Ivacaftor Granulat) zweimal täglich (alle 12 h) bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, von 100 mg/125 mg (Lumacaftor/Ivacaftor) zweimal täglich (alle 12 h) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren sowie von 200 mg/125 mg (Lumacaftor/Ivacaftor) zweimal täglich (alle 12 h) bei Patienten von 12 Jahren und älter erreicht werden (20).

Basierend auf den Ergebnissen aus Part A und Part B der Studie 122 deuten die Tal Spiegel darauf hin, dass die Steady State-Plasmakonzentrationen von Lumacaftor, Ivacaftor sowie ihren assoziierten Metaboliten vor Tag 15 bei Kleinkindern mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren erreicht wurden. Dies ist vergleichbar mit CF-Patienten >2 Jahren und älter (20).

Die gewählte Dosierung für Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren basiert auf PK-Simulationen. Um die Präzision und Genauigkeit dieser Simulationen zu optimieren, wurden Daten von CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studien 011 und 109) und Probanden im Alter von 2 bis 5 Jahren (Studie 115) mit allen Daten von Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren gepoolt. Wie in Tabelle 2-3 abgebildet, ergaben sich daraus Expositionen (dargestellt anhand der AUC_{0-12h}), die vergleichbar mit den Expositionen bei Patienten ab 2 Jahren und älter waren und sich als sicher und gut verträglich erwiesen (20).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Lumacaftor und Ivacaftor Expositionen (AUC_{0-12h}) von CF-Patienten nach Altersgruppen

Altersgruppe	Körpergewicht (kg)	Dosierung (mg) ^a	Median ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) ^b	
			Lumacaftor	Ivacaftor
Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren	7 bis <9	L75/I94	234	7,98
	9 bis <14	L100/I125	185	5,08
	≥ 14	L150/I188	116	5,82
Kinder im Alter ab 2 bis 5 Jahren	<14	L100/I125	175	4,64
	≥ 14	L150/I188	212	5,99
Kinder im Alter ab 6 bis 11 Jahren	-	L200/I250	215	5,69
Kinder und Jugendliche im Alter ab 12 bis 17 Jahren	-	L400/I250	241	3,58
Erwachsene >18 Jahre	-	L400/I250	209	3,41

a: zweimal täglich (alle 12 h)
b: Dargestellt anhand der AUC_{0-12h}
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (20)

Das Körpergewicht war die einzige Kovariate, die einen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Lumacaftor- und Ivacaftor-Disposition bei Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr hatte. Der Cytochrom P450 (CYP)-Induktionseffekt von Lumacaftor hatte keine altersbedingten Auswirkungen und der Effekt des Alters auf die Lumacaftor- oder Ivacaftor-Clearance war im untersuchten Altersbereich minimal. Daher werden Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren als eine Altersgruppe für Lumacaftor- und Ivacaftor-Expositionen betrachtet (20).

Verteilung

Lumacaftor wird zu etwa 99% an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an Albumin. Nach oraler Gabe von Lumacaftor 400 mg alle 12 h 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 (Variationskoeffizient [VK] in Prozent) (12).

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 h 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 in Prozent) (12).

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 (12).

Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch CYP3A metabolisiert. Metabolit 1 (Hydroxymethyl-Ivacaftor, M1) und Metabolit 6 (Ivacaftor-Carboxylat, 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 (12).

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 h. Die typische scheinbare Clearance (CL/F) (VK in Prozent) von Lumacaftor betrug bei CF-Patienten schätzungsweise 2,38 l/h (29,4%) (12).

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 h. 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%) (12).

Medizinischer Bedarf

Lumacaftor/Ivacaftor ist die bisher einzige in Deutschland zugelassene Festkombination zur kausalen Behandlung der CF bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor führt, durch die Verbesserung der Funktion des durch die *F508del*-Mutation defekten *CFTR*-Proteins zu verbesserten pulmonalen und extrapulmonalen Manifestationen von CF (22). Dadurch wird fortschreitenden Lungenschäden vorgebeugt, was letztendlich zu einem verlängerten Überleben führt. Alle anderen in dieser Altersklasse verfügbaren Medikamente zur Behandlung der CF (die in ihrer Gesamtheit vom Gemeinsamen Bundesausschuss 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 Anzahl und/oder Funktion der *CFTR*-Kanalproteine zu korrigieren.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Anwendungsgebiet A bei ausschließlicher Verfügbarkeit von BSC.

Seit der Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot hinsichtlich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind (diese wurde im Juli 2023 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 2-4 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: 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 1 Jahr, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	Nein	04.07.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-4 gemachten Angaben stammen aus der aktuellen deutschen *Summary of Product Characteristics* (SmPC) zu Orkambi® (12).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-5 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.

Tabelle 2-5: 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
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

Die in Tabelle 2-5 gemachten Angaben stammen aus der aktuellen deutschen SmPC zu Orkambi® (12).

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.

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 (12).

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. CFMDB Statistics. 2023. Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 17.04.2023]
4. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). List of current CFTR2 variants. 2023. Verfügbar unter: https://cfr2.org/mutations_history. [Zugriff am: 17.04.2023]
5. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
6. 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.
7. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-33.
8. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158-63.
9. 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.
10. 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.
11. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten - Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2023.
12. European Medicines Agency (EMA). EPAR Orkambi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
13. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg Filmtabletten - Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2022.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Clinical Overview, eCTD Section 2.5. 2014.
18. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand der Information: April 2022.
19. 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):527-38.
20. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Clinical Overview, CTD Section 2.5. 26. Mai 2022.
 21. ClinicalTrials.gov. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03601637>. [Zugriff am: 20.04.2023]
 22. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Clinical Study Report - Protocol VX16-809-122. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. 2022.