

# 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**

Vom 2. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juli 2016 (BAnz AT 23.08.2016 B3), wie folgt zu ändern

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor wie folgt ergänzt:**

## **Lumacaftor/ivacaftor**

Beschluss vom: 2. Juni 2016

In Kraft getreten am: 2. Juni 2016

BAnz AT 23.08.2016 B3

**Zugelassene Anwendungsgebiete von Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)** (laut Fachinformation, Stand November 2015):

Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best supportive care (BSC)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC:**

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

### Studienergebnisse nach Endpunkten

Ergebnisse der Zulassungsstudien VX12-809-103 (N<sub>103</sub><sup>a</sup> = 366) und VX12-809-104 (N<sub>104</sub><sup>a</sup> = 374)

<b>Mortalität</b>					
Es traten keine Todesfälle auf					
<b>Morbidität</b>					
<b>Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24</b>					
Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse <sup>b</sup> Effektschätzer [95 % - KI] p-Wert Adjustierte Mittelwertsdifferenz (LSMD)
	LUM/IVA + BSC N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 182 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		BSC + Placebo N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 184 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24</b>					
Studie 103	176	0,29 (1,08)	184	0,19 (0,98)	0,14 [-0,07; 0,34] p = 0,191
Studie 104	180	0,40 (0,88)	183	0,05 (0,95)	0,36 [0,17; 0,54] p = 0,0002
Meta-Analyse <sup>c</sup>					0,26 [0,40; 0,47] p = 0,021 I <sup>2</sup> = 66,9 %
<b>Absolute Veränderung des BMI z-Scores von Baseline zu Woche 24 für Pat. &lt; 20 Jahre</b>					
Studie 103	58	0,10 (0,37)	69	0,04 (0,53)	0,08 [-0,06; 0,22] p = 0,27
Studie 104	58	0,15 (0,31)	53	-0,05 (0,38)	0,22 [0,10; 0,35] p = 0,0006
Meta-Analyse <sup>c</sup>					k. A.
<b>Pulmonale Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</b>					
Studie	N Pat. mit Ereignis (%)		Effektschätzer [95 % - KI] p-Wert		
	LUM/IVA + BSC N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 182 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187	BSC + Placebo N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 184 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187	Rate Ratio <sup>d</sup>	Hazard Ratio <sup>e</sup>	
<b>Pulmonale Exazerbation</b>					
Studie 103	55/182 (30,2)		73/184 (39,7)		0,66 [0,48; 0,92] p = 0,0319
Studie 104	54/187 (28,9)		88/187 (47,1)		0,57 [0,42; 0,77] p = 0,0002
Meta-Analyse <sup>c</sup>	109/369 (29,5)		161/371 (43,4)		0,60 [0,47; 0,77] p < 0,001 I <sup>2</sup> = 66,9 %

<b>Pulmonale Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</b>						
Studie	N Pat. mit Ereignis (%)				Effektschätzer [95 % - KI] p-Wert	
	LUM/IVA + BSC N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 182 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		BSC + Placebo N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 184 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		Rate Ratio <sup>d</sup>	Hazard Ratio <sup>e</sup>
<b>Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation</b>						
Studie 103	17/182 (9,3)		39/184 (21,2)		0,38 [0,22; 0,66] p = 0,0006	0,40 [0,23; 0,71] p = 0,0016
Studie 104	20/187 (10,7)		48/187 (25,7)		0,39 [0,24; 0,64] p = 0,0002	0,37 [0,22; 0,62] p = 0,0002
Meta-Analyse <sup>c</sup>	37/369 (10,0)		87/371 (23,5)			0,38 [0,26; 0,56] p < 0,001 I <sup>2</sup> = 0 %
<b>i.V. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation</b>						
Studie 103	28/182 (15,4)		51/184 (27,7)		0,54 [0,36; 0,83] p = 0,005 <sup>f</sup>	0,50 [0,32; 0,80] p = 0,0034
Studie 104	26/187 (13,9)		64/187 (34,2)		0,36 [0,24; 0,54] p < 0,0001	0,34 [0,21; 0,53] p < 0,0001 I <sup>2</sup> = 29,9 %
Meta-Analyse <sup>c</sup>	54/369 (14,6)		117/371 (31,0)			0,41 [0,28; 0,61] p < 0,001 I <sup>2</sup> = 29,9 %
<b>Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%)</b>						
Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse <sup>b</sup> Effektschätzer [95 % - KI] p-Wert Adjustierte Mittelwertsdifferenz (LSMD)	
	LUM/IVA + BSC N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 182 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		BSC + Placebo N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 184 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187			
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
<b>Durchschnittliche absolute Veränderung zu Woche 16 und 24 (primärer Endpunkt)</b>						
Studie 103	172	2,14 (7,14)	180	-0,56 (6,50)	2,60 [1,20; 4,00] p = 0,0003	
Studie 104	180	2,53 (7,54)	183	-0,46 (6,64)	3,01 [1,64; 4,39] p < 0,0001	
Meta-Analyse <sup>c</sup>					k.A.	
<b>Absolute Veränderung im FEV<sub>1</sub>% zu Woche 24</b>						
Studie 103	166	1,58 (7,60)	173	-0,67 (6,95)	2,41 [0,84; 3,97] p = 0,0027	
Studie 104	173	2,53 (7,54)	177	-0,25 (7,10)	2,67 [1,13; 4,20] p = 0,0007	
Meta-Analyse <sup>c</sup>					2,54 [1,45; 3,63] p < 0,001 I <sup>2</sup> = 0 %	

Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 24 Wochen						
Studie	Deskriptive Statistik				Effektschätzer	
	LUM/IVA + BSC N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 182 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		BSC + Placebo N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 184 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		Relatives Risiko <sup>g</sup> [95%-KI] p-Wert	
<b>Erreichen einer ≥ 3 % Verbesserung</b>						
Studie 103	60/182 (33,0)		45/184 (24,5)		1,34 [0,97; 1,86] p = 0,0730	
Studie 104	77/187 (41,2)		47/187 (25,1)		1,64 [1,21; 2,22] p = 0,0010	
Meta-Analyse <sup>c</sup>					1,50 [1,20; 1,87] p < 0,001; I <sup>2</sup> = 0 %	
<b>Erreichen einer ≥ 5 % Verbesserung</b>						
Studie 103	44/182 (24,2)		28/184 (15,2)		1,59 [1,05; 2,42] p=0,0274	
Studie 104	62/187 (33,2)		30/187 (16,0)		2,06 [1,40; 3,04] p=0,0001	
Meta-Analyse <sup>c</sup>					1,84 [1,38; 2,45] p<0,001; I <sup>2</sup> = 0 %	
<b>Erreichen einer ≥ 10 % Verbesserung</b>						
Studie 103	21/182 (11,5)		9/184 (4,9)		2,38 [1,13; 5,02] p=0,0184	
Studie 104	25/187 (13,4)		12/187 (6,4)		2,09 [1,09; 4,01] p=0,0230	
Meta-Analyse <sup>c</sup>					2,20 [1,34; 3,61] p=0,002; I <sup>2</sup> = 0 %	
<b>EQ-5D – Visuelle Analogskala</b>						
<b>Absolute Veränderung auf der EQ-5D – Visuellen Analogskala</b>						
Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse <sup>b</sup>	
	LUM/IVA + BSC N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 182 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		BSC + Placebo N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 184 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		Effektschätzer [95 % - KI] p-Wert	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Adjustierte Mittelwertsdifferenz (LSMD)	Hedge's g
Studie 103	171	2,3 (17,19)	180	0,0 (15,68)	1,3 [-1,5; 4,1] p = 0,36	0,09 [0,12; 0,30] p = 0,38
Studie 104	177	5,7 (22,66)	182	1,8 (15,52)	3,3 [0,3; 6,2] p = 0,030	0,22 [0,01; 0,43] p = 0,039
Meta-Analyse <sup>c</sup>						0,16 [0,007; 0,30] p = 0,040 I <sup>2</sup> = 0 %

<b>Lebensqualität</b>						
<b>Absolute Veränderungen in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Woche 24 (Selbstbeurteilung)</b>						
Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse <sup>b</sup>	
	LUM/IVA + BSC		BSC + Placebo		Effektschätzer [95 % - KI] p-Wert	
	N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 182 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 184 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		Adjustierte Mittelwertsdifferenz (LSMD)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Studie 103	172	1,60 (16,92)	184	-0,50 (15,89)	1,51 [-1,56; 4,61] p = 0,0337	
Studie 104	179	3,51 (18,76)	185	0,71 (17,06)	2,85 [-0,38; 6,08] p = 0,083	
Meta-Analyse <sup>c</sup>					2,15 [-0,08; 4,38] p = 0,058 I <sup>2</sup> = 0 %	
<b>Responder Analyse Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Woche 24 (Verbesserung ≥ 4 Punkte)</b>						
Studie	Deskriptive Statistik				Effektschätzer	
	LUM/IVA + BSC		BSC + Placebo		Relatives Risiko <sup>g</sup> [95 % KI] p-Wert	
	N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 182 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187 (%)		N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 184 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187 (%)			
Studie 103	85 / 182 (46,7)		83 / 184 (45,1)		1,04 [0,83; 1,29] p = 0,76	
Studie 104	84 / 187 (44,9)		76 / 187 (40,6)		1,10 [0,87; 1,39] p = 0,41	
Meta-Analyse <sup>c</sup>					1,07 [0,91; 1,26] p = 0,43 I <sup>2</sup> = 0 %	
<b>Absolute Veränderungen der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 24 (Werte nur dargestellt für p-Wert ≤ 0,051 in wenigstens einer Analyse)</b>						
Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse <sup>b</sup>	
	LUM/IVA + BSC		BSC + Placebo		Effektschätzer [95 % - KI] p-Wert	
	N103a = 182 / N104a = 187		N103a = 184 / N104a = 187		Adjustierte Mittelwertsdifferenz (LSMD)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedge's g	
<b>Körperliches Wohlbefinden</b>						
Studie 103	171	0,97 (17,83)	184	-2,21 (15,67)	0,80 [-2,59; 4,18] p = 0,64	0,05 [-0,16; 0,26] p = 0,65
Studie 104	180	0,54 (19,14)	184	-3,89 (18,32)	4,28 [0,63; 7,93] p = 0,022	0,23 [0,02; 0,44] p = 0,281
Meta-Analyse <sup>c</sup>						0,14 [-0,04; 0,32] p = 0,12 I <sup>2</sup> = 29,6 %
<b>Rollenfunktion</b>						
Studie 103	157	0,69 (13,28)	166	-1,81 (14,06)	2,16 [-0,72; 5,04] p = 0,14	0,15 [-0,07; 0,37] p = 0,17
Studie 104	166	0,72 (17,63)	166	-2,55 (15,69)	3,08 [-0,29; 0,44] p = 0,073	0,18 [-0,03; 0,40] p = 0,095
Meta-Analyse <sup>c</sup>						0,17 [0,01; 0,32] p = 0,034 I <sup>2</sup> = 0 %
<b>Gefühlslage</b>						
Studie 103	171	1,46 (13,41)	184	-1,16 (11,30)	0,79 [-1,59; 3,17] p = 0,51	0,07 [-0,014; 0,28] p = 0,53
Studie 104	180	1,97 (12,97)<	184	-1,16 (11,30)	3,21 [0,88; 5,54] p = 0,0070	0,27 [0,06; 0,48] p = 0,0103
Meta-Analyse <sup>c</sup>						0,17 [-0,03; 0,37] p = 0,089; I <sup>2</sup> = 43 %

Veränderungen von Domänen des CFQ-R für Eltern/Betreuer zu Woche 24 (Werte nur dargestellt für p-Wert ≤ 0,051 in wenigstens einer Analyse <sup>h</sup> )						
Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse <sup>b</sup> Effektschätzer [95 %- KI]; p-Wert	
	LUM/IVA + BSC N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 182 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		BSC + Placebo N <sub>103</sub> <sup>a</sup> = 184 / N <sub>104</sub> <sup>a</sup> = 187		Adjustierte Mittelwerts- differenz (LSMD)	Hedge's g
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
<b>Therapiebelastungen</b>						
Studie 103	14	12,69 (18,40)	18	-2,16 (14,89)	10,65 [1,68; 19,63] p = 0,028	0,84 [0,10; 1,58] p = 0,028
Studie 104	12	6,48 ( 13,77)	17	-1,31 ( 18,36)	7,66 [-4,01; 19,32] p = 0,19	0,49 [-0,27; 1,25] p = 0,20
Meta-Analyse <sup>c</sup>						0,67 [0,16; 1,18] p = 0,010; I <sup>2</sup> =0%
<b>Gewichtsprobleme</b>						
Studie 103	14	-11,91 (33,61)	17	5,88 (37,70)	-11,57 [-35,83; 12,69], p=0,3358	-0,34 [-1,07; 0,38] p = 0,34
Studie 104	12	16,67 (26,60)	17	0,00 (3,18)	18,98 [1,11; 36,85] p = 0,038	0,79 [0,01; 1,57] p = 0,047
Meta-Analyse <sup>c</sup>						0,22 [-0,89; 1,32] p = 0,701; I <sup>2</sup> = 78,8%
<b>Nebenwirkungen</b>						
Patienten mit ≥ einem...	Deskriptive Statistik Anzahl Ereignisse (%)			Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert		
	LUM/IVA+ BSC		BSC +Placebo			
<i>UE</i>						
Studie 103	174/182 (95,6)		174/184 (94,6)			
Studie 104	177/187 (94,7)		181/186 (97,3)			
<i>UE des Grades ≥ 3</i>						
Studie 103	19/182 (10,4)		25/184 (13,6)			
Studie 104	26/187 (13,9)		34/186 (18,3)			
Meta-Analyse <sup>c</sup>	45/369 (12,2)		59/370 (15,9)		0,76 [0,53; 1,09] I <sup>2</sup> = 0%	
<i>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</i>						
Studie 103	6/182 (3,3)		4/184 (2,2)			
Studie 104	11/187 (5,9)		2/186 (1,1)			
Meta-Analyse <sup>c</sup>	17/379 (4,5)		6/370 (1,6)		2,69 [0,77; 9,40] p = 0,121; I <sup>2</sup> =40,1%	
<i>SUE</i>						
Studie 103	33/182 (18,1)		49/184 (26,6)			
Studie 104	31/187 (16,6)		57/186 (30,6)			
Meta-Analyse <sup>c</sup>	64/369 (17,3)		106/370 (28,3)		0,61 [0,46; 0,80] p<0,001; I <sup>2</sup> = 0%	

a: Auswertung der Studienergebnisse nur für Patienten, die  $\geq 1$  Dosis Studienmedikation erhalten haben (= Full Analysis Set)  
b: Mixed Model Repeated Measures (= MMRM; Behandlung; Studienzeitpunkt; Behandlung x Studienzeitpunkt; Screening FEV<sub>1</sub>% (< 70 ;  $\geq 70$ ) und Baseline Wert adjustiert)  
c: Random Effects Model  
d: Negativ-Binomial Regressionsmodell adjustiert für Geschlecht, Alter und Baseline FEV<sub>1</sub>% (< 70 ;  $\geq 70$ )  
e: Zeit bis zum ersten Ereignis, Cox Proportional Hazard Regression, adjustiert für Geschlecht, Alter und Baseline FEV<sub>1</sub>% (< 70 ,  $\geq 70$ )  
f: Fishers exakter Test  
g: Risiko mit 95 % KI = Mantel Haenzel Schätzer  
h: Die geringere Anzahl an ausgefüllten Fragebögen bedingt sich dadurch, dass der Fragebogen nur bei Kindern im Alter von 12 bis 13 Jahren durch Eltern bzw. Betreuer ausgefüllt wurde.

*Verwendete Abkürzungen:*

BMI = Body mass index; CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV<sub>1</sub>% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom Normalwert; i.V. = intravenös; IVA = Ivacator; LSMD = adjustierte Mittelwertsdifferenz; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW = Mittelwert; N = Anzahl; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschtes Ereignis

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 2 600 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi<sup>®</sup> (Wirkstoffe: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003954/WC500197611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003954/WC500197611.pdf)

frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. April 2016).

Die Behandlung sollte von CF-Einrichtungen initiiert und regelmäßig überwacht werden, die besondere Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von diesen Patienten haben.



#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten<sup>1</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lumacaftor/Ivacaftor (Erwachsene)	195 883,51 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

## II. Inkrafttreten

**Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Juni 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>1</sup> Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte