

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: Behandlung der
zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei
Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die
F508del-Mutation im CFTR-Gen sind)**

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 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 2. August 2018 (BAnz AT 24.08.2018 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 2. Juni 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Lumacaftor/lvacaftor

Beschluss vom: 2. August 2018
In Kraft getreten am: 2. August 2018
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):

Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bestmögliche symptomatische Therapie (BST) (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Bestmöglicher symptomatischer Therapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten: Zulassungsstudie VX14-809-109

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/iva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Interven-tion vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		
Mortalität							
Gesamtmortalität	103	0 (0)		101	0 (0)		–
	N	Ereignisse nE/ Patientenjahre		N	Ereignisse nE/ Patientenjahre)		RR [95 %-KI] p-Wert
Morbidity							
Pulmonale Exazerbationen	103	24 / 50,0		101	18 / 49,8		1,33 [0,70; 2,53] 0,386 ^a
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	103	8 / 50,0		101	6 / 49,8		1,33 [0,44; 3,99] 0,608 ^a
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD ^c [95 %-KI] p-Wert
Morbidity							
Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur Symptomatik)							
Atmungssystem	76	78,68 (13,95)	5,04 (10,08)	78	77,14 (15,46)	3,42 (12,42)	2,50 [-0,14; 5,14] 0,063
gastrointestinale Symptome	76	71,00 (26,13)	9,18 (20,55)	77	68,40 (25,87)	5,30 (21,76)	5,32 [1,04; 9,60] 0,015 Hedges' g: 0,36 [0,04; 0,68]
ergänzend dargestellt: Symptomatik (CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version, Domänen zur Symptomatik)							
Atmungssystem	102	82,07 (14,89)	1,18 (11,12)	99	82,19 (15,27)	-0,33 (13,50)	1,29 [-1,17; 3,75] 0,302
gastrointestinale Symptome	102	73,89 (19,54)	2,38 (14,04)	99	74,78 (15,14)	2,06 (12,72)	0,01 [-2,92; 2,95] 0,992
Gewichtsprobleme	102	60,84 (40,27)	7,41 (29,35)	99	60,33 (35,67)	4,38 (22,13)	3,53 [-2,02; 9,08] 0,211

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/Iva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Interven- tion vs. Kontrolle		
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD ^d [95 %-KI] p-Wert		
Morbidität									
absolute Veränderung LCI _{2,5}	99	10,30 (2,36)	-1,00 (1,41)	99	10,26 (2,24)	0,08 (1,41)	-1,09 [-1,43; -0,75] <0,001		
absolute Veränderung FEV ₁ %	101	88,82 (13,75)	0,50 (8,08)	100	90,73 (10,80)	-1,91 (6,83)	2,42 [0,42; 4,43] 0,018		
relative Veränderung FEV ₁ %	101	88,82 (13,75)	1,46 (11,10)	100	90,73 (10,80)	-1,71 (7,82)	3,16 [0,64; 5,68] 0,014		
Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/Iva + BST				Kontrollgruppe Placebo + BST				Interven- tion vs. Kontrolle
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	N	Ände- rung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	N	Ände- rung Studien- ende MW (SE)	RR [95 %-KI] p-Wert
Morbidität									
Veränderung des BMI	103	16,38 (1,66)	98	0,40 (0,73)	101	16,55 (1,96)	97	0,29 (0,64)	0,11 [-0,08; 0,31] 0,252
Veränderung des BMI z-Score	103	-0,14 (0,84)	98	0,08 (0,36)	101	-0,14 (0,88)	97	0,05 (0,35)	0,03 [-0,07; 0,13] 0,565
Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/Iva + BST				Kontrollgruppe Placebo + BST				Interven- tion vs. Kontrolle
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD ^c [95 %-KI] p-Wert		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität									
körperliches Wohlbefinden	76	83,72 (15,83)	1,67 (12,73)	78	81,70 (19,14)	2,15 (14,73)	0,33 [-3,46; 4,11] 0,865		
Gefühlslage	76	76,08 (12,42)	5,84 (9,31)	78	74,20 (14,28)	5,19 (9,74)	1,75 [-0,54; 4,04] 0,133		

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/lva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Interven- tion vs. Kontrolle MD ^c [95 %-KI] p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität							
Körperbild	76	87,52 (20,63)	4,02 (11,17)	78	87,32 (17,15)	4,97 (12,12)	-0,81 [-3,59; 1,97] 0,565
Essstörungen	76	78,79 (21,19)	4,13 (16,04)	78	78,06 (22,22)	3,63 (14,18)	0,70 [-3,28; 4,69] 0,727
Therapiebelastung	76	74,89 (19,53)	4,32 (15,45)	78	75,36 (16,48)	0,98 (15,08)	3,08 [-1,17; 7,33] 0,154
soziale Einschränkungen	76	70,25 (14,04)	1,96 (10,97)	78	69,59 (15,96)	0,97 (10,71)	1,49 [-1,56; 4,53] 0,336
CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität							
körperliches Wohlbefinden	102	89,90 (13,97)	-0,19 (10,65)	98	88,88 (12,53)	-1,15 (10,25)	1,36 [-1,20; 3,92] 0,296
Vitalität	102	74,21 (13,37)	0,86 (10,67)	98	74,27 (12,50)	-0,01 (10,60)	0,90 [-1,60; 3,39] 0,480
Gefühlslage	102	85,57 (13,82)	1,72 (9,23)	98	85,93 (11,94)	0,51 (9,55)	1,10 [-1,00; 3,19] 0,304
Schulaktivitäten	102	76,70 (24,23)	2,16 (14,21)	98	78,00 (22,56)	1,44 (16,58)	0,56 [-2,89; 4,02] 0,748
Körperbild	102	77,13 (24,04)	4,94 (15,41)	98	77,28 (22,91)	3,79 (16,35)	1,18 [-2,54; 4,90] 0,532
Essstörungen	102	71,84 (28,30)	2,17 (17,81)	98	73,67 (25,97)	0,85 (16,76)	0,93 [-3,28; 5,14] 0,663
Therapiebelastung	102	57,17 (21,47)	4,38 (13,68)	98	54,44 (20,32)	4,21 (13,27)	0,87 [-2,68; 4,43] 0,628
subjektive Gesundheits- einschätzung	102	80,47 (17,63)	-1,61 (11,29)	98	74,89 (16,68)	0,50 (13,63)	-0,18 [-3,32; 2,96] 0,910

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/Iva + BST		Kontrollgruppe Placebo + BST		Interven- tion vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	103	98 (95,1)	101	98 (97,0)	–
SUE ^e	103	k. A.	101	k. A.	–
Abbruch wegen UE	103	3 (2,9)	101	2 (2,0)	1,45 [0,25; 8,40] ^f 0,671

a: Rate Ratio, KI und p-Wert aus einem negativen Binomialmodell, adjustiert bezüglich Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90), log(Studienzeit) als Offset.
b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
c: MMRM, adjustiert nach Körpergewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90) zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.
d: Kleinste-Quadrate-Schätzung für die Mittelwertdifferenz aus einem MMRM; Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung x Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90) zum Screening-Zeitpunkt und (für den Endpunkt LCI_{2,5} zusätzlich LCI_{2,5} zu Baseline).
e: Bei der Erfassung der SUE wurden Exazerbationsereignisse miterhoben. Berechnungen des IQWiG: SUE ohne Erfassung der Exazerbationsereignisse ergeben 5–7 Patienten mit mindestens einem SUE im Interventionsarm und 6–9 Patienten mit mindestens einem SUE im Vergleichsarm. Diese Berechnungen ergeben keine statistisch signifikanten Unterschiede.
f: RR, KI und p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell, stratifiziert für Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90).
Abkürzungen:
BST: bestmögliche symptomatische Therapie; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁ %: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Lum/Iva: Lumacaftor/Ivacaftor; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; nE: Anzahl von Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

ca. 500 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® (Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003954/WC500197611.pdf

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lumacaftor/Ivacaftor	159.560,92 €
BST	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
BST	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken