

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf:
zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen,
≥ 2 bis 5 Jahre)

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Februar 2022 (BAnz AT 30.06.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**
 - 1. Die Angaben zu Lumacaftor/Ivacaftor in der Fassung des Beschlusses vom 15. August 2019 (BAnz AT 09.09.2019 B2) werden aufgehoben.**
 - 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor wie folgt ergänzt:**

Lumacaftor/Ivacaftor

Beschluss vom: 18. März 2022

In Kraft getreten am: 18. März 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Januar 2019):

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.
Morbidität	↑	Vorteil im BMI z-Score, sowie Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

RCT VX16-809-121: Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) vs. BSC, 48 Wochen

Studie VX16-809-121	Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	35	0 (0)	16	0 (0)	-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-122) sofern nicht anders indiziert.

Studie VX16-809-121 Endpunkt- kategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Woche 48 MW (SE)	
Morbidität							
Lung Clearance Index (LCI _{2,5})							
absolute Veränderung	35	8,86 (2,01)	-0,38 (0,22) ^b	16	8,97 (2,42)	0,32 (0,32) ^b	-0,70 [-1,48; 0,07]; 0,075 ^c
Body-Mass-Index (BMI)							
absolute Veränderung [kg/m ²]	32	15,41 (1,28)	0,07 (0,65) ^d	16	15,77 (1,49)	-0,36 (0,61) ^d	0,43 [0,04; 0,82]; 0,033 ^e
altersab- hängiger z- Score, absolute Veränderung	32	-0,25 (1,14)	0,17 (0,10) ^f	16	0,06 (1,03)	-0,24 (0,15) ^f	0,41 [0,05; 0,77]; 0,027 ^g
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) ²							
absolute Veränderung [mmol/l]	34	104,01 (16,65)	77,77 (16,65)	16	100,59 (7,93)	101,88 (9,16)	-26,29 [- 36,58; - 15,99]; p < 0,001
MRT-Score (ergänzend dargestellt) ²							
MRT Global Chest Score ^h	34	17,65 (9,67)	16,0 (9,41)	15	21,40 (9,34)	21,13 (11,05)	-1,45 [-5,51; 2,61]; p=0,475
MRT Morphological Chest Score	34	13,65 (7,33)	12,75 (6,99)	15	17,00 (7,59)	16,07 (9,50)	-0,13 [-3,02; 2,76]; p=0,929
MRT Perfusion Chest Score	34	4,00 (2,83)	3,25 (2,70)	16	4,31 (2,41)	4,81 (2,17)	-1,16 [-2,73; 0,42]; p=0,147

² Daten aus dem Dossier

Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/ Patienten- jahre) ⁱ	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/ Patienten- jahre) ⁱ	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen	35	26 (0,75)	16	19 (1,17)	k. A.
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	35	5 (0,14)	16	1 (0,06)	k. A.
	Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
pulmonale Exazerbationen	35	15 (42,9)	16	10 (62,5)	0,69 [0,40; 1,18]; 0,170
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	35	5 (14,3)	16	1 (6,3)	2,29 [0,29; 18,00]; 0,432

Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Studie VX16-809-121	nicht erhoben		

Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs ^k (ergänzend dargestellt)	35	34 (97,1)	16	16 (100)	-
SUEs ^k	35	4 (11,4)	16	1 (6,3)	1,83 [0,22; 15,08]; 0,733 ^l
Abbruch wegen UEs ^k	35	0 (0)	16	0 (0)	-
<p>a) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b) mittlere Änderung bis Woche 48: MW (SE) aus MMRM</p> <p>c) MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf (bis Woche 48) gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar</p> <p>d) Änderung zu Woche 48: MW (SD) deskriptiv</p> <p>e) Berechnung des IQWiG aus Angaben zur Änderung zu Woche 48</p> <p>f) Änderung zu Woche 48: MW (SE) aus MMRM</p> <p>g) MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderung von Studienbeginn zu Woche 48 dar</p> <p>h) Primärer Endpunkt der Studie VX16-809-121</p> <p>i) Der pU berechnet die Ereignisrate (nE/Patientenjahre) aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten in Tagen geteilt durch 336).</p> <p>j) generalisiertes lineares Modell unter Verwendung der Binomialverteilung und einer log-link-Funktion</p> <p>k) ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>l) p-Wert: Berechnung des IQWiG</p> <p>Abkürzungen: BSC: Best-Supportive-Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nE: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

ca. 290 Patientinnen und 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 (Wirkstoffkombination: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor soll nur durch in der Therapie von Kindern mit zystischer Fibrose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lumacaftor/Ivacaftor	148 419,04 €
+ Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken