

Tragende Gründe

zum 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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische
Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 1 bis < 2 Jahre)

Vom 18. Januar 2024

Inhalt

| | | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 6 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung | 10 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 10 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 11 |
| 2.4 | Therapiekosten | 11 |
| 2.5 | Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Lumacaftor/Ivacaftor eingesetzt werden können | 14 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 17 |
| 4. | Verfahrensablauf | 17 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 4. Juli 2023 hat Orkambi die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 11. Juli 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet „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.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) gemäß Fachinformation

„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.“

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.01.2024):

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern im Alter von 1 bis <2 Jahre, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(CFTR)-Gen sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lumacaftor/Ivacaftor:

- Best-Supportive-Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind“ sind neben Lumacaftor/Ivacaftor keine Arzneimittel explizit zugelassen.
Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen:
Aztreonam², Carbocistein³, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa², Levofloxacin⁴, Meronem, Mannitol⁴, Pankreatin, Tobramycin².
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.
- zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind“ liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
Folgende Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung bei älteren Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen vor:
- Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor: Beschlüsse vom 04. August 2022, Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren; Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
 - Lumacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 18. März 2022, Kinder 2 bis 5 Jahre, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
 - Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor: Beschlüsse vom 20. Mai 2021, Kinder ab 6 bis < 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt
 - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor: Beschlüsse vom 18. Februar 2021, Personen ab 12 Jahren, Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
 - Tezacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 17. Dezember 2020, Personen ab 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt
 - Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Personen ab 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt
 - Lumacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 2. August 2018, Kinder im Alter von 6 Jahren bis < 12 Jahren, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
 - Lumacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 2. Juni 2016, Personen ab 12 Jahren, Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen

2 ab 6 Jahren zugelassen

3 derzeit nicht verfügbar

4 nur für Erwachsene zugelassen

sind, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Es stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor wie folgt bewertet:

Für Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor (LUMA/IVA) zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 bis <2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, legt der pharmazeutische Unternehmer aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten die einarmige offene Phase-III-Studie VX16-809-122 Teil B (nachfolgend 122) über 24 Wochen vor. Teil A der Studie wurde aufgrund der kurzen Studiendauer von 15 Tagen nicht vorgelegt. In Teil B der Studie wurden insgesamt 46 Kleinkinder, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, gemäß Fachinformation mit LUMA/IVA behandelt. Patientinnen und Patienten hatten im Anschluss die Möglichkeit an einer 1-armigen Verlängerungsstudie (Studie VX19-809-124) teilzunehmen. Ergebnisse zur Verlängerungsstudie liegen noch nicht vor.

Darüber hinaus bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer aufgrund fehlender vergleichender Daten auf die Ergebnisse, der bereits vom G-BA bewerteten Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor bei älteren Personen mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind: Studie VX16-809-121 bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren sowie die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Hierbei geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Übertragbarkeit dieser Daten auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kleinkinder im Alter von 1 bis < 2 Jahren aus.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 122 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.

In der Studie 122 traten 9 pulmonale Exazerbationen und 3 Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen bei den insgesamt 46 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer auf.

Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße, z-Score

In der Studie 122 wurde u.a. die Veränderung des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Die eingeschlossenen Kleinkinder wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Schweißchloridkonzentration

Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

In Studie 122 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen.

Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 122 nicht untersucht.

Nebenwirkungen

In der Studie 122 traten unerwünschte Ereignisse (UE) bei fast allen Kindern auf (44 von 46). Schwere UE (Grad 3 oder 4) erlitten zwei (4,3 %) und schwerwiegende UE fünf (10,9 %) Patientinnen bzw. Patienten. Bei einem Kleinkind wurde die Behandlung mit IVA/LUMA aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens

Obgleich die oben beschriebene Studie 122 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu LUMA/IVA (Orkambi)⁵ ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 122 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen älteren Patientenpopulationen auf die 1 bis <2 Jahre alten Kinder, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, herangezogen wurde.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahren mit gleicher Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für eine Evidenzübertragung.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbte Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 1 bis <2 Jahre alten Kinder mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUMA/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist sowohl in den die Beschlüssen zu LUMA/IVA für Kinder im Alter von 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren als auch für ältere Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren identisch (BSC). Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben.

5 European Medicines Agency. Orkambi; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0078-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 122 bei Kindern mit einem Alter von 1 bis <2 Jahren, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studien bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren (Studie VX16-809-121), bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Studie VX14-809-109) sowie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (Studien VX12-809-103 und VX12-809-104) auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von LUMA/IVA ausgegangen.

Bei Personen ab 12 Jahren⁶ im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für LUMA/IVA gegenüber BSC wegen eines Vorteils in dem patientenrelevanten Endpunkt pulmonale Exazerbationen festgestellt. Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren⁷ zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCI_{2,5} ein Vorteil von LUMA/IVA gegenüber BSC. Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren⁸ wurde ein Vorteil im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern festgestellt. Sowohl für die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren als auch für die 6- bis 11-Jährigen wurde für LUMA/IVA ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen festgestellt, der aber im Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Fazit

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von LUMA/IVA von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird.

Zusammengenommen ergibt sich für LUMA/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Grundlage der Ergebnisse der Studie VX16-809-122 sowie der Ergebnisse der Studien mit älteren Personen mit gleicher Mutation (2 bis 5 Jahre: Studie VX16-809-121, 6 bis <12 Jahre: Studie VX14-809-109, ab 12 Jahren: VX12-809-103 und VX12-809-104), ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population, lässt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

⁶ Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (≥ 12 Jahre, homozygot F508del-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/207/#beschluesse>

⁷ Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (≥ 6 bis <12 Jahre, homozygot F508del-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/#beschluesse>

⁸ Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2 bis 5 Jahre, homozygot F508del-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/743/#beschluesse>

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®). Das hier bewertete Anwendungsgebiet umfasst Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahre, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(CFTR)-Gen sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene Phase III-Studie VX16-809-122 vor und überträgt zusätzlich die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor mit älteren Personen mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Studie VX16-809-121 bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren sowie die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren) auf Kleinkinder im Alter von 1 bis <2 Jahren.

Anhand dieser Studien wurde sowohl bei den 2- bis 5-jährigen Kindern als auch bei den 6 bis <12 Jährigen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, und bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, jeweils gegenüber BSC abgeleitet.

Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor von den älteren Patientinnen und Patienten auf die hier zu betrachtenden 1 bis <2 Jahre alten Kleinkindern angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-72) zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 53 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, obgleich das methodische Vorgehen als nicht adäquat eingeschätzt wird.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁹.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.776 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber

⁹ [Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose \(CF\)](#) Webseite Mukoviszidose e.V. [letzter Zugriff 15.06.2022]

hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

Diese Unterschätzung könnte jedoch durch die mögliche Überschätzung aufgehoben werden, die sich in der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahren in der Population der Personen mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen ergeben.

2.3 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: 18. Oktober 2023):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 1 bis unter 2-Jährigen beträgt 11,6 kg.¹⁰

Für Lumacaftor/Ivacaftor variiert die empfohlene Dosierung für Kinder in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder mit einem Körpergewicht von 9 bis 14 kg 2 x täglich 100 mg/ 125 mg Lumacaftor/Ivacaftor.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

¹⁰ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Lumacaftor/Ivacaftor | kontinuierlich, 2 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Lumacaftor/Ivacaftor | 100 mg/ 125 mg | 200 mg/ 250 mg | 2 x 100 mg/ 125 mg | 365,0 | 730 x 100 mg/ 125 mg |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenaufgabe-preis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Lumacaftor/ Ivacaftor 100 mg/ 125 mg | 56 GRA | 12 025,12 € | 2,00 € | 686,16 € | 11 336,96 € |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Abkürzungen: GRA= Granulat | | | | | |

Stand Lauer-Tab: 1. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des

Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi); Orkambi[®] 75 mg/94 mg /-100 mg/125 mg /-150 mg/188 mg Granulat im Beutel; Stand: Juli 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 11. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 5. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 27. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. Juni 2023 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 15. November 2023 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. November 2023 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 5. Dezember 2023 3. Januar 2024 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. Januar 2024 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 18. Januar 2024 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken