

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum 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

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	8
4. Verfahrensablauf .....	10

## **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 folgende 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.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt.

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**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor ist der 15. Dezember 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Im Zulassungsverfahren wurde Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der cystischen Fibrose (CF) im August 2014 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (sog. Orphan Drug) eingestuft. Ausgehend hiervon hat der G-BA alle vorbereitenden Handlungen zur Nutzenbewertung des Arzneimittels als auch zuvor die Beratung des pharmazeutischen Unternehmers unter der Annahme durchgeführt, dass das Arzneimittel über einen wirksamen arzneimittelrechtlichen Orphan Drug-Status verfügt. Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens wurde die Nutzenbewertung für das

Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor daher zunächst im Verfahren nach 5. Kapitel § 12 Nr.1 VerfO durchgeführt (Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens) und das IQWiG wurde lediglich mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Erst mit der Einreichung des Dossiers hat der pharmazeutische Unternehmer den G-BA darüber informiert, dass der Orphan Drug-Status für Lumacaftor/Ivacaftor zurückgegeben wurde.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und der Patientenzahlen durch das IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Weder in schriftlichen Stellungnahmen noch in der mündlichen Anhörung wurde der Zulassungsstatus thematisiert. Aufgrund der Information über die Rückgabe des Orphan Drug-Status durch den pharmazeutischen Unternehmer zu Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 10. Mai 2016 beschlossen, eine ergänzende Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den relevanten Studien sowie detailliertere Angaben zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erstellen, um eine Beschlussfassung nach § 35a Abs.1 i.V.m. Abs.3 SGB V auf der Grundlage einer vollständigen Nutzenbewertung zu gewährleisten. Es wurde festgestellt, dass das vom pharmazeutischen Unternehmer zum maßgeblichen Zeitpunkt eingereichte Dossier zu Lumacaftor/Ivacaftor alle für eine Beschlussfassung erforderlichen Angaben enthält.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-13) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie der zusätzlichen Auswertungen 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 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) gemäß Fachinformation

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).

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist Best Supportive Care (BSC).

Als BSC in dieser Indikation wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche symptomatische Therapie zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dazu zählen insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika/hyperosmolare NaCl-Lösung, Mannitol, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) und die Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 dagegen sprechen.

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.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen Aztreonam (Cayston®), Ceftazidim, Colistimethat, Dornase alfa (Pulmozyme®), Mannitol (Bronchitol®), Pankreatin, Tobramycin.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen und die Unterstützung der Atemfunktion in Frage.
- zu 3. Trifft im vorliegenden Fall nicht zu.
- 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 Patienten mit CF gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 12 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen

Therapie zur Verfügung. Diese sind nach der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Aztreonam, Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz, die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z.B. durch Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care)

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Für die Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegt für Lumacaftor/Ivacaftor ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor werden vom pharmazeutischen Unternehmer die beiden doppelblinden, randomisierten Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (im Folgenden Studie 103 und 104 genannt) vorgelegt. Nur eine der in den zwei Studien eingesetzten Dosierungen entspricht der Zulassung (Lumacaftor 400 mg, Ivacaftor 250 mg q12h) und wird daher für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Da den Studien 103 (N = 374) und 104 (N = 376) identische Protokolle zugrunde lagen, werden die Studieninformationen im Folgenden für beide Studien gemeinsam dargestellt. Die Einschlusskriterien umfassten einen Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent ( $FEV_1\%$ ) von  $FEV_1\% \geq 40\%$  und  $\leq 90\%$  und eine stabile CF. Die Ausschlusskriterien waren akute Atemwegsinfektion, pulmonale Exazerbation oder Änderung der Therapie (inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Studienmedikationsbeginn sowie diverse Komorbiditäten z. B. Leberzirrhose mit portaler Hypertonie, Torsades de Pointes Risikofaktoren, Long-QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Bradykardie, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Übergewicht, akute neurologische Ereignisse und autonome Neuropathie.

Die Studiendauer (Behandlungsdauer) betrug nach einer Screeningperiode von 4 Wochen 24 Wochen mit einem Safety-Follow-Up von 4 Wochen. Die multizentrischen Studien wurden in den USA, Kanada, Australien sowie verschiedenen europäischen Ländern durchgeführt.

Das primäre Zielkriterium „relative Veränderung im  $FEV_1\%$ “ wurde in der zweiten Änderung des Studienprotokolls (Amendment) auf den ursprünglich sekundären Endpunkt „absolute

Veränderung im FEV<sub>1</sub>%“ umgestellt, sekundäre Endpunkte waren die relative Veränderung im FEV<sub>1</sub>% (nach dem zuvor genannten Wechsel), die absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) bzw. des BMI z-Scores, pulmonale Exazerbationen und absolute Veränderungen in der Domäne Atmungssystem des überarbeiteten Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ-R).

Es ist darauf hinzuweisen, dass für Subgruppenanalysen durch den pharmazeutischen Unternehmer abweichend vom a priori festgelegten FEV<sub>1</sub>%-Schwellenwert von  $\leq 70$  (%) zum Zeitpunkt des Screenings der Wert von  $\geq 40$  zu Baseline gewählt wurde. Dementsprechend sind Subgruppenanalysen verzerrt, insbesondere da durch die Auswahl des Schwellenwertes eine Aufteilung der Gesamtpopulation erfolgte, die ggf. Subgruppeneffekte verdeckt hat.

### Ausmaß des Zusatznutzens:

#### **Mortalität**

In der Studie traten keine Todesfälle auf. Hinsichtlich der Mortalität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Zusatznutzen hergeleitet werden.

#### **Morbidität**

##### *Pulmonale Exazerbationen*

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Antibiotikagabe führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In beiden Studien war die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen, die Anzahl der erforderlichen Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen sowie die Anzahl von i.v.-Antibiotikatherapien aufgrund von Exazerbationen für die Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe statistisch signifikant gegenüber der BSC-Vergleichsgruppe erniedrigt. Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigte sich eine Hazard Ratio (HR) 0,60 [95%-KI 0,47; 0,77];  $p < 0,001$ . Bei den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation lag die HR bei 0,38 [95%-KI 0,26; 0,56];  $p < 0,001$ . Zum Endpunkt Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation konnte eine HR 0,41 [95%-KI 0,28; 0,61];  $p < 0,001$  gezeigt werden.

Diese Ergebnisse zu pulmonalen Exazerbationen stellen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

##### *Body Mass Index*

Der Endpunkt Body Mass Index (BMI) wird als wichtiger Parameter in Wirksamkeitsstudien zur CF erachtet. Eine entsprechende Erhebung wird in Leitlinien empfohlen. In den Studien 103 und 104 wurde hinsichtlich des BMI nur in einer Studie (104) ein statistisch signifikanter Vorteil erzielt. Die Meta-Analyse der beiden Studien ergab einen statistisch signifikanten Unterschied für die mittlere Änderung im BMI von 0,3 kg/m<sup>2</sup> [95%-KI 0,04; 0,47] zugunsten Lumacaftor/Ivacaftor. Für das Subgruppenmerkmal Region liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation vor, wobei der statistisch signifikante Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor nur für die Subgruppe Nordamerika besteht.

### *Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogens*

Der Endpunkt „Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogens“ (EQ-5D-VAS) bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet. Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse für die Veränderung der EQ-5D-VAS war statistisch signifikant. Da keine Informationen zur „Minimal Important Difference“ (MID) des EQ-5D-VAS vorliegen, wurde der Hedges  $g$  berechnet. Der Effekt blieb mit Hedges  $g$  0,16 [95 % KI 0,01; 0,30] unterhalb der Relevanzschwelle von 0,2 und kann daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

### **Lebensqualität**

#### *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) unter Verwendung zweier Versionen (Selbstbeurteilung sowie Beurteilung durch Eltern bzw. Betreuer) erfasst. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern bzw. Betreuer misst. In beiden Studien war für die Domäne „Atmungssystem“ keine statistisch signifikante Verbesserung unter Lumacaftor/Ivacaftor zu verzeichnen.

Bei der Selbstbeurteilung zeigt sich nur in der Domäne „Rollenfunktion“ eine statistisch signifikante Änderung zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Der Effekt liegt mit Hedges  $g$  0,17 [95 % KI 0,01; 0,32] unterhalb der Relevanzschwelle von 0,2.

In der Beurteilung durch Eltern bzw. Betreuer waren nur für die Domäne „Therapiebelastung“ die Veränderungen zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor in der meta-analytischer Zusammenfassung statistisch signifikant, auch hier liegt der Effekt unterhalb der Relevanzschwelle.

Insgesamt werden diese Ergebnisse als nicht klinisch relevant eingeschätzt. Daher kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt Lebensqualität hergeleitet werden.

### **Nebenwirkungen**

Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) war in der Lumacaftor/Ivacaftor Gruppe statistisch signifikant niedriger. Da sowohl infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF wie auch Hospitalisierungen als SUE bewertet werden, ist die Inzidenz von SUE schwer von der Wirksamkeit der Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung zu differenzieren. Daher kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt Nebenwirkungen hergeleitet werden.

### **Gesamtbewertung:**

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß

§ 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens, da eine Verringerung von patientenrelevanten Symptomen (Pulmonale Exazerbationen) und somit eine für die Patienten spürbare deutliche Linderung der Erkrankung erreicht wird.

### **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Es besteht eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene bei den beiden vorgelegten Studien 103 und 104. Das Verzerrungspotential für die Morbiditätsendpunkte („Pulmonale Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“, „Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“, „i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“), die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen ist als gering anzusehen. Die quantitative Ergebnissicherheit bei den Morbiditätsendpunkten zu pulmonalen Exazerbation wird aufgrund homogener Ergebnisse und hoher Präzision des gepoolten Effekts („Pulmonale Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“, „Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“) bzw. geringer Heterogenität und hoher Präzision des gepoolten Effekts („i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“) als hoch eingeschätzt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose handelt es sich um eine schwerwiegende chronische Erkrankung, die über die Zeit weiter voranschreitet und trotz erheblicher Fortschritte der Therapie immer noch zu einer erheblichen Einschränkung der Lebenserwartung der Patienten führt. Es liegen keine vergleichenden Daten zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor vor, die über 24 Wochen hinausgehen. Aussagen über die Auswirkung der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor auf den langfristigen Krankheitsverlauf sind daher nicht möglich. Aufgrund dieser Unsicherheit ist eine Einstufung der Wahrscheinlich des Zusatznutzens als Beleg nicht gerechtfertigt. In Abwägung der erörterten Aspekte wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse in der vorliegenden Bewertung als Hinweis eingestuft.

### **2.2 Anzahl der 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. Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die angegebenen Zahlen sind weitestgehend nachvollziehbar.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2016).

### Best-Supportive-Care:

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen und deren Ausmaß unterschiedlich, weshalb eine detaillierte Darstellung zum Behandlungsmodus und den Therapiekosten nicht möglich ist und als „patientenindividuell unterschiedlich“ angegeben wird.

### Behandlungsdauer:

Die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor ist nicht zeitlich begrenzt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Alle 12 Stunden 2 FT	kontinuierlich	365	365
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Es wurden die in der Fachinformation empfohlenen (Tages-)Dosen als Bewertungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Einzeldosen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	2 x 400/250 mg	200 mg 125 mg	112	1460
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

### Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Einzeldosen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lumacaftor/Ivacaftor (FT 200 mg Lumacaftor/ 125 mg Ivacaftor)	15 938,10 €	15 026,68 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 909,65 € <sup>3</sup> ]
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben.

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden generell nur 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

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 pharmazeutische Unternehmer hat am 5. November 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 14. Dezember 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor ist der 15. Dezember 2015.

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>3</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. März 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2016 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 24. Mai 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar .2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	3. März 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	19. April 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2016	Auftrag einer ergänzende Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sowie detailliertere Angaben zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2016	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken