

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 (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

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	4
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
	2.4 Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12

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 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 wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 2. Juni 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Erweiterung der Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) am 08.01.2018:

Am 8. Januar 2018 hat Lumacaftor/Ivacaftor die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten: „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“, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. Januar 2018 gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) das abschließende Dossier zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2018 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist aufgrund der klinischen Symptomatik für das Anwendungsgebiet:

Bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (im Sinne der Heilmittel-Richtlinie)), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer 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 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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, Colismethat, 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. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe "Kinder im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren" liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.

Für die Patientengruppe "Patienten ab 12 Jahren" mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegt folgender Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02. Juni 2016: 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 Patienten mit CF gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 6 Jahren 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 (Aztreonam, Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pancreasinsuffizienz (Pankreatin), 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 (Bestmögliche symptomatische Therapie).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind, wird vom pharmazeutischen die Studie VX14-809-109 (nachfolgend: Studie 109) vorgelegt.

Bei der Studie 109 handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, die für die Zulassungserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor ausschlaggebend war. Im Zeitraum von Juli 2015 bis September 2016 wurden in 54 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien insgesamt 206 Kinder im Alter zwischen 6 und einschließlich 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1 Verhältnis. Es wurden 103 Kinder mit der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor und 101 Kinder mit Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie, behandelt.

Eingeschlossen wurden Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer bestätigten CF-Diagnose und der homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen. Darüber hinaus mussten die Kinder einen FEV₁ % (Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde am standardisierten Normalwert) von $\geq 70\%$ und einen LCI_{2,5} (Lung Clearance Index) von $\geq 7,5$ aufweisen. Die Kinder wurden bei der Randomisierung nach Körpergewicht (< 25 kg versus ≥ 25 kg) und FEV₁ % ($< 90\%$ versus $\geq 90\%$) stratifiziert.

Nach einer Screeningperiode von 4 Wochen folgte eine Behandlungsdauer von 24 Wochen mit einem Safety-Follow-Up von 4 Wochen. Die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor für die 24-wöchige Behandlungsdauer erfolgte entsprechend der Fachinformation.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier sowie aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten geht hervor, dass die Kinder zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel bzw. Vitaminpräparate und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte. Bei etwa 74 % der Kinder im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und bei etwa 82 % im Kontrollarm wurde ein systemisch wirksames Antibiotikum als antibiotische Therapieanpassung im Studienverlauf neu begonnen. Zu Studienbeginn bestand bei ca. 38,9 % der Kinder im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und bei etwa 54,4 % im Kontrollarm bereits eine Antibiotikabehandlung.

Die Mehrheit der Kinder (etwa 87 %) erhielt bereits zu Studienbeginn eine physiotherapeutische Behandlung. Der Anteil blieb im Studienverlauf weitestgehend konstant (ca. 85 %).

Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren die Kinder bereits vor Studieneinschluss ernährungstechnisch stabil eingestellt, was auch durch die Einschlusskriterien der Studie gewährleistet wurde.

Zusammenfassend weisen die im Dossier und die nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Daten zur Therapieintensivierung darauf hin, dass die Basistherapie der Studie 109 eine hinreichende Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, darstellt. Die Studie wird somit für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Ergebnisse der Studie 109:

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. Es traten 24 pulmonale Exazerbationen pro 50 Patientenjahre im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und 18 Exazerbationen pro 49,8 Patientenjahre im Kontrollarm auf.

Es gab 8 Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen pro 50 Patientenjahre im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm bzw. 6 Hospitalisierungen pro 49,8 Patientenjahre im Kontrollarm zu verzeichnen.

Aus diesen Daten ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Aus der Studie ist ersichtlich, dass pulmonale Exazerbationen bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren nicht sehr häufig auftretende Ereignisse darstellen.

Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R erfasst und umfasste die einzelnen Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome, die mit der (Patientenversion) CFQ-R unmittelbar bei den Kindern erhoben wurden. Zudem wurde die Einschätzung der Eltern / Betreuer über die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme mit der Eltern / Betreuer-Version des CFQ-R erfragt.

Für die Patientenversion ergibt sich in der Domäne Atmungssystem kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Domäne gastrointestinale Symptome zeigt sich wiederum ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Der Effekt liegt jedoch mit dem Konfidenzintervall für Hedges' g mit 0,36 [95 % KI: 0,04; 0,68] nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] und kann daher nicht als klinisch relevanter Effekt abgeleitet werden.

Die Ergebnisse der Patientenversion werden durch die Ergebnisse des CFQ-R in der Eltern / Betreuer-Version gestützt, in der sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die einzelnen Symptomdomänen ergibt.

Lung Clearance Index (LCI_{2,5})

Der Lung Clearance Index ist ein Maß für die Beurteilung der Ventilationsinhomogenität der Lunge und wird anhand des Gasauswaschtests gemessen. In der Studie wurde die absolute Veränderung des LCI_{2,5}² nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen. Zum Studienende beträgt diese Änderung im Mittel -1,00 im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm bzw. +0,08 im Kontrollarm. Für den Endpunkt LCI_{2,5} (absolute Veränderung) zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz³ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.

Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass

² Zielkonzentration des Markergases beträgt hier 2,5 %

³ Kleinste-Quadrate-Schätzung aus einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen

der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute und relative Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen.

Die absolute Veränderung des FEV₁ % betrug in der Studie 109 im Mittel +0,50 % im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und -1,91 % im Kontrollarm. Hierzu zeigt sich eine Mittelwertdifferenz³ von 2,42 [95%-KI: 0,42; 4,43]; p=0,018. Die relative Veränderung des FEV₁ % betrug im Mittel +1,46 % im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und -1,71 % im Kontrollarm. Daraus ergibt sich eine Mittelwertdifferenz³ von 3,16 [95%-KI: 0,64; 5,68]; p=0,014. Demnach zeigen sich in der Studie sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁ % positive Ergebnisse zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁ %. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Der BMI z-Score dient als standardisiertes Maß zur Adjustierung des BMI nach Alter und Geschlecht. Der Endpunkt Body Mass Index (BMI) wird als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet. In der Studie 109 gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und dem Kontrollarm für die Endpunkte BMI und BMI z-Score.

Zwischenfazit Morbidität

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den Endpunkten „Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“, „Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)“ und Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Aufgrund der Besonderheit, dass die hier zu betrachtende junge Patientenpopulation kaum Symptome aufweist, und sich somit Veränderungen im Krankheitsverlauf nur sehr eingeschränkt erfassen lassen, wird der Parameter LCI_{2,5} aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose im Rahmen der Behandlung dieser Patientengruppe zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Es zeigt sich für den Endpunkt LCI_{2,5} ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Aufgrund der Unsicherheit, die mit diesem Endpunkt verbunden ist, lässt sich der Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie nicht quantifizieren.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung zweier Versionen (Patientenversion und ergänzend in der Eltern / Betreuer-Version) erfasst. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern oder Betreuer misst. Bei der Selbstbeurteilung in der Patientenversion zeigt sich in einzelnen für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz keine statistisch signifikante Verbesserung unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Insgesamt kann für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R in der Patientenversion kein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie abgeleitet werden.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE wurden seitens des IQWiG eigene Berechnungen auf Basis der Informationen im Studienbericht durchgeführt, um den Einfluss der Miterfassung der Exazerbationsereignisse auf das Ergebnis für den Endpunkt SUE zu überprüfen. Hieraus ergeben sich 5 bis 7 Kinder mit mindestens einem SUE im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm bzw. 6 bis 9 Kinder mit mindestens einem SUE im Kontrollarm. Für verschiedene auf diese Zahlen beruhende Szenarien unterscheidet sich der Anteil der Kinder mit mindestens einem SUE nicht statistisch signifikant voneinander.

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt SUE kein Hinweis für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Demnach lässt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen aus der Studie 109 Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Auf Basis der Daten im Dossier und der von pharmazeutischem Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen kann davon ausgegangen werden, dass die Basistherapie der Studie 109 einer hinreichenden Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, entspricht.

Für die hier untersuchten Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zeigen sich hinsichtlich der Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (gemessen über den CFQ-R Fragebogen), BMI und BMI z-Score, gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen über den CFQ-R Fragebogen) und Nebenwirkungen keine

statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Lumacaftor/Ivacaftor- und dem Kontrollarm.

Im Hinblick auf die Lungenfunktionsparameter $LCI_{2,5}$ und FEV_1 % zeigen sich statistische Unterschiede zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren ist die Erkrankungsprogression und entsprechend die Organschädigung noch nicht so weit fortgeschritten. Es zeigt sich in der Praxis, dass die Lebensqualität bei diesen Kindern weitgehend gut bis annähernd normal ist, und dass keine hohe Exazerbationsrate in dieser Patientenpopulation vorliegt. Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist, wird der Endpunkt $LCI_{2,5}$ als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufes im Frühstadium der zystischen Fibrose angesehen.

Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in der vorliegenden Indikation ein Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen gezeigt werden konnte. Aufgrund der weitgehend fehlenden Symptomatik bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren erscheint es schwierig, diesen Vorteil zu zeigen. Aus Sicht des G-BA kann diesbezüglich der Lungenfunktionsparameter $LCI_{2,5}$ für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 6 Jahren im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie herangezogen werden.

In Anbetracht der dargelegten Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten placebo-kontrollierten Phase-3-Studie 109. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird bis auf zwei Ausnahmen als niedrig eingestuft. Die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand der Patientenversion des CFQ-R Fragebogen ermittelt wurden, weisen ein hohes Verzerrungspotential auf. Grund dafür ist, dass in beiden Therapiearmen für etwa 25 % der Kinder Werte zu allen Erhebungszeitpunkten vor Woche 24, einschließlich zu Baseline, fehlen. Zudem ist die Dauer der Studie von 24 Wochen bei relativ symptomarmen Kindern unter optimierter CF-Therapie zu kurz, um einen Vorteil bei pulmonalen Exazerbationen zu zeigen. Auf Basis der genannten Unsicherheiten kommt der G-BA zu dem Schluss, dass als Aussagesicherheit maximal ein Anhaltspunkt ableitbar ist.

Fazit:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, legte der pharmazeutische Unternehmer die Studie 109 vor.

Zusammengenommen stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, aufgrund der beschriebenen Unsicherheit beim Endpunkt $LCI_{2,5}$ in Bezug auf die derzeitige wissenschaftliche Evidenz zur Validität, maximal einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur

bestmöglichen symptomatischen Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren fest.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (02. Juni 2016) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren und älter, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind“, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

1. Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁴.
2. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,89 %⁵ (3752 Patienten).
3. Der Anteil aller Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 15,5 %⁵. Der Annahme vom pharmazeutischen Unternehmer, dass dieser Anteil gleich dem Anteil der Patienten in der erwarteten Teilpopulation (Kinder zwischen 6 und 11 Jahren, die die homozygote F508del-Mutation aufweisen) sei, wird gefolgt (582 Patienten). Diese Annahme ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet.
4. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,07 % ergeben sich 505 Patienten in der Zielpopulation

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 5720 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 hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

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: 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 <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 11.07.2018]

⁵ Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (Ed). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. Bonn: Mukoviszidose Institut; 2017.

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg in der vorliegenden Indikation bei Patienten ab 6 Jahren wird laut Fachinformation in einer Dosis von zwei Tabletten alle 12 Stunden gegeben.

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen einer Bestmöglichen symptomatischen Therapie (BST) 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:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lumacaftor/Ivacaftor	Alle 12 Stunden 2 Tabletten	kontinuierlich	365
BST	Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BST	Patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lumacaftor/Ivacaftor	100 mg/125 mg	112	1460
BST	Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BST	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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lumacaftor/Ivacaftor	12.982,94 €	12.240,29 € [1,77 € ⁶ ; 740,88 € ⁷]
BST	Patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BST	Patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

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. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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 mit Schreiben vom 17. September 2012, eingegangen am 18. September 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. November 2012 statt.

Am 31. Januar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 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 1. Februar 2018 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 zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor beauftragt.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. April 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Juni 2018 statt.

Mit Schreiben vom 13. Juni 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Juli 2018 übermittelt.

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. Juli 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juni 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Juni 2018 4. Juli 2018 17. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken