

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

Vom 18. März 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
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 .....	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## **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**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination Lumacaftor/ Ivacaftor (Orkambi) am 15. Dezember 2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. August 2019 wurde für die Patientenpopulation Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose eine Befristung bis zum 1. Oktober 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Orkambi am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 28. September 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Januar 2022 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.

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 vorgetragene 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 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**

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

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.03.2022):**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz,

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

#### 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.
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<sup>2</sup>, Carbocistein<sup>3</sup>, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa<sup>2</sup>, Levofloxacin<sup>4</sup>, Meronem, Mannitol<sup>4</sup>, Pankreatin, Tobramycin<sup>2</sup>.
- 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 im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 5 Jahren“ 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:
- Tezacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 20. Mai 2021, Kinder ab 6 bis < 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt

---

<sup>2</sup> ab 6 Jahren zugelassen

<sup>3</sup> derzeit nicht verfügbar

<sup>4</sup> nur für Erwachsene zugelassen

- Ivacaftor: Beschluss vom 20. Mai 2021, Kinder ab 6 bis < 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt
- 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 Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren 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 (Ceftazidin, 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.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LUM/IVA bei Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wird die Studie VX16-809-121 (nachfolgend Studie 121) herangezogen. Bei der Studie 121 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde 2-teilige Studie, in der im 1. Teil LUM/IVA + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Im Anschluss an die 48-wöchige doppelblinde Behandlungsphase

werden im 2. Teil der Studie alle Patientinnen und Patienten für weitere 48 Wochen mit LUM/IVA behandelt.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Gemäß Einschlusskriterien der Studie war die Diagnose der zystischen Fibrose darüber definiert, dass die Schweißchloridkonzentration  $\geq 60$  mmol/l betrug und eine klinische Manifestation vorlag. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die eine akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege oder eine pulmonale Exazerbation hatten. Außerdem sollte die Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung stabil beibehalten werden.

Insgesamt wurden in die Studie 51 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit LUM/IVA + BSC oder Placebo + BSC zugeteilt. Die Studie wurde ausschließlich in Deutschland durchgeführt.

Die Dosierung von LUM/IVA erfolgte in der Studie 121 gemäß den Angaben in der Fachinformation. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier sowie aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten geht hervor, dass die Kinder zum Studieneinschluss und im Verlauf der Studie 121, eine umfassende symptomatische Therapie erhielten, die unter anderem inhalative Medikation (Kochsalzlösung, Mukolytika, Bronchodilatoren), Antibiotika, Verdauungsenzyme, Vitamine sowie Physiotherapie beinhaltete.

Aus den im Dossier und im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten lässt sich nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten Therapieanpassungen der Begleitbehandlung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Verlauf der Studie 121 möglich waren. Da unklar bleibt, ob die in der Studie 121 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt, verbleiben diesbezügliche Unsicherheiten.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Änderung des Global Chest Scores gemessen anhand einer Magnetresonanztomographie (MRT) erhoben. Des Weiteren wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erfasst.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zusätzlich die nicht randomisierte vergleichende Kohortenstudie VX14-809-108 (Vergleichskohorte ausschließlich Personen mit heterozygoter F508del Mutation) und die einarmige Studie VX16-809-116 vorgelegt. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers zusätzlich der 2. Teil der Studie 121 (einarmig, 96-Wochen Daten) vorgelegt. Die Studien VX14-809-108, VX16-809-116 und die einarmige Extensionsstudie 121 werden aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf.

### Morbidität

#### *Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung und wegen pulmonaler Exazerbationen*

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

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigte sich in der Studie 121 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score*

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

In der Studie 121 zeigt sich für den BMI z-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

#### *Schweißchloridkonzentration (mmol/l)*

Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch 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.

Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 121 als absolute Veränderung zu Woche 48 erhoben. Es zeigt sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

### *Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>)*

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<sub>2,5</sub> nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen.

Der LCI<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI<sub>2,5</sub> 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<sub>2,5</sub> zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI<sub>2,5</sub> fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.

Für den LCI<sub>2,5</sub> wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

### *MRT-Score*

MRT-Scores werden in der klinischen Praxis in der vorliegenden Indikation bei 2-5-jährigen Kindern standardmäßig zur Verlaufskontrolle eingesetzt.

Da eine Veränderung im MRT-Score nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Für den MRT Global Chest Score, MRT Morphological Chest Score und MRT Perfusion Chest Score wurde in der Studie 121 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

### Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs traten in der Studie 121 keine Ereignisse auf. Daraus ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf von LUM/IVA zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 121 herangezogen. Aus dieser Studie ergeben sich Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität sowie Nebenwirkungen.

In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie LCI<sub>2,5</sub> und für den ergänzend dargestellten Endpunkt MRT-Score ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Im ergänzend dargestellten Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. ist die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere 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 LUM/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren.

Für Kinder im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> ein Vorteil von LUM/IVA gegenüber BSC.

Bei älteren Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Vorteile für LUM/IVA gegenüber BSC festgestellt. Darunter zählen die patientenrelevanten Endpunkte BMI bzw. BMI z-Score und pulmonale Exazerbationen.

In Anbetracht des Vorteils im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie der Vorteile von LUM/IVA bei den älteren Patientinnen und Patienten  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren sowie  $\geq 12$  Jahren in den oben genannten Endpunkten und vor dem Hintergrund, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden

zweckmäßigen Vergleichstherapien in den drei Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen in den Populationen  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahre (Beschluss vom 02.08.2018) und  $\geq 12$  Jahre (Beschluss vom 02.06.2016) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar.

### Fazit

Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 121 bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, unter Berücksichtigung der Bewertung von LUM/IVA bei Kindern im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren sowie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie der Unsicherheiten von patientenrelevanten Effekten in dieser Altersgruppe wird insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Orkambi® mit dem Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) nach Fristablauf. LUM/IVA ist indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von LUM/IVA wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 121 herangezogen.

In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie LCI<sub>2,5</sub> ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmen ergänzend vorgelegten Studien VX14-809-108, VX16-809-116 und die einarmige Extensionsstudie 121 werden aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz 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**

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (19. November 2021) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, 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).

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen<sup>5</sup>.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.340 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 (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).

1. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 45,81 %<sup>6</sup> (3665 Patientinnen und Patienten).

---

<sup>5</sup> [Mukoviszidose e.V. - Bundesverband Cystische Fibrose \(CF\)](#) Webseite Mukoviszidose e.V.

<sup>6</sup> Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.

2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 9 %<sup>6</sup> (330 Patientinnen und Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,08 % ergeben sich 291 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

### **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: 2. Februar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf)

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

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2022).

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 2-Jährigen beträgt 14,1 kg und von 5-Jährigen 20,8 kg.<sup>7</sup>

Für Lumacaftor/Ivacaftor variiert die empfohlene Dosierung für Kinder in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder ab einem Körpergewicht von 14 kg 2 x täglich 150 mg/ 188 mg Lumacaftor/Ivacaftor.

Da die Best-Supportive-Care-Behandlung der zystischen Fibrose patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt die Best-Supportive-Care-Behandlung sowohl im Rahmen des

---

<sup>7</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

zu bewertenden Arzneimittels Lumacaftor/Ivacaftor als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	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	150 mg/ 188 mg	300 mg / 366 mg	2 x 150 mg/ 188 mg	365	730 x 150 mg/ 188 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.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumacaftor 150 mg / Ivacaftor 188 mg	56 GRA	12 076,43 €	1,77 €	689,09 €	11 385,57 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: GRA = Granulat					

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2022

### 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.

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **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 29. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. September 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2021 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 23. Dezember 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2022 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. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Februar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Februar 2022 1. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken