

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	5. Juni 2019
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose), Nr. 768, A19-13, Version 1.0, Stand: 13.05.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen mit einer Inzidenz von etwa 1:2500 (1). Die Erkrankung wird durch Mutationen des Gens des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) verursacht. Das Gen kodiert das CFTR-Protein, einen ATP-abhängigen Chlorid-Anionen-Kanal in epithelialen Zellmembranen. Folge ist verminderter Salz- und Wassertransport, der zur Dysfunktion multipler Organe führt, in erster Linie zu chronischen Störungen der Schleimsekretion in den Atemwegen mit chronischen Infektionen der Lungen sowie zu einer chronischen Pankreatitis (2).</p> <p>Es ist eine Vielzahl von Genmutationen bekannt, die zu gestörten Funktionen des CFTR-Proteins führen. Sie werden in sieben Klassen unterteilt. Die Mutation F508del (auch Phe508del) ist die häufigste dieser Mutationen und wird zu den sogenannten Klasse-II-Mutationen gerechnet. Sie wirkt sich auf verschiedene Weise auf das CFTR-Protein aus, vor allem führt eine gestörte sterische Struktur des Proteins zum vorzeitigen Abbau. Letztlich ist der Effekt eine Verminderung der CFTR-Menge an Zelloberflächen. Bis zu 50 % der CF-Patienten sind homozygot bezüglich der F508del-Mutation. Daneben sind sogenannte Gating-Mutationen für das CFTR-Protein bekannt (z. B. G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R). Sie sind insgesamt seltener (&lt; 10 % bei den Patienten mit CF) und werden der Klasse III zugerechnet. Die Mutation G551D macht hier den Hauptanteil aus. Die Gating-Mutationen führen zu einer verminderten Funktion des CFTR-Proteins, also des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kodierten Chlorid-Anionen-Kanals, ohne die Menge der CFTR-Proteine an den Zelloberflächen zu reduzieren (2).</p> <p>Sowohl Ivacaftor als auch Lumacaftor sind kleine, synthetisch hergestellte Moleküle, die die Gendefekte selbst nicht korrigieren, sondern die Funktion der Proteinprodukte der mutierten Gene verbessern. Ivacaftor ist ein Verstärker des CFTR-Proteins, d. h. des Chlorid-Anionen-Kanals auf der Oberfläche der Epithelzellen. Es erhöht den Chloridtransport, indem es Öffnungszeiten des Kanals verlängert, somit wird das Gating verbessert und die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Chloridionen durch den Kanal fließen („CFTR-potentiator“). Lumacaftor steigert dagegen speziell die Stabilität des veränderten CFTR-Proteins, das bei Vorliegen einer F508del-Mutation synthetisiert wird, sodass das Protein vermehrt zur Zelloberfläche transportiert werden kann. Dadurch steigert es im Effekt die Konzentration des Chlorid-Anionen-Kanals in der Zellmembran („CFTR-corrector“) (3).</p> <p>Die Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor wurde 2016 vom G-BA für Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zunächst einer Nutzenbewertung als Orphan Drug unterzogen. Mit Einreichung des Dossiers gab der pharmazeutische Unternehmer (pU) den Orphan-Drug-Status jedoch zurück (4), sodass der G-BA selbst im Nachtrag noch eine Dossierbewertung vornahm: Dabei erkannte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>Letztes Jahr wurde für die Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor in einem weiteren Verfahren für Kinder ab 6 Jahren ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen anerkannt (5).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nun steht eine neue Darreichungsform (Granulat) für noch jüngere Kinder zur Verfügung.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung soll die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor in der Indikation CF bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bewertet werden (6).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3, 6	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="331 584 1223 719"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 584 792 624">Indikation</th> <th data-bbox="792 584 1223 624">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 624 792 719">Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind</td> <td data-bbox="792 624 1223 719">BSC<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätischer Maßnahmen) gewährleistet.  BSC: Best Supportive Care; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung hat der G-BA wie 2015/16 und 2018 eine „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BSC) als ZVT festgelegt, die inhaltlich weitgehend der BSC aus dem vorherigen Verfahren entspricht (BSC 2016: „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“). Allerdings ist die ZVT vom G-BA wenig konkret dargestellt, was nicht nur die Physiotherapie (wie das IQWiG korrekt erwähnt) betrifft, sondern auch die Inhalationstherapien (hypertone Kochsalzlösung, Dornase alfa), die</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC <sup>b</sup>	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC <sup>b</sup>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Supplementation fettlöslicher Vitamine, die Behandlung mit inhalativen Bronchodilatoren und/oder Steroiden bei bronchialer Obstruktion oder Hyperreagibilität, die psychosoziale Versorgung und die antimikrobiellen Therapien, die ggf. bei Indikation zur Suppressions- und/oder Exazerbationstherapie laut den Standardempfehlungen der European Cystic Fibrosis Society eingesetzt werden sollen (7).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 4–5, 14–16</p>	<p><b><u>Kritik an der eingereichten Studie</u></b></p> <p>Der pU hat lediglich die einarmige, zulassungsrelevante Beobachtungsstudie V15-809-115 (8) für dieses Verfahren eingereicht. Da es keinen Kontrollarm gibt, ist die Ableitung eines Zusatznutzens nicht möglich.</p> <p>Die Studie bestand aus zwei Phasen. In Phase A sollte für 15 Tage primär Sicherheit und Pharmakokinetik evaluiert werden, in Phase B sollte es über 24 Wochen zusätzlich um die Pharmakodynamik und die Wirksamkeit gehen. In Phase A wurden 12 Kinder eingeschlossen, in Phase B 60 Kinder.</p> <p>Kinder über 2 Jahre und &lt; 14 kg erhielten 100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor als Granulat 2 x pro Tag.</p> <p>Kinder ≥ 14 kg erhielten 150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor als Granulat 2 x pro Tag.</p> <p>Die primären Endpunkte waren Pharmakokinetik (Phase A) und Sicherheit (Phase B). Die Veränderung der absoluten Chlorid-Konzentration im Schweiß zu Woche 24 (letzte Woche der Behandlung) war ein pharmakodynamischer Endpunkt der Phase B. Zwei Wochen da-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach (Woche 26), fand eine Sicherheitsvisite statt, um potenzielle Nebenwirkungen zu erfassen. Weitere Endpunkte der Wirksamkeit waren Wachstumsparameter (BMI, Gewicht, Körpergröße, inklusive Z-Scores) und bei Kindern über 3 Jahren FEV<sub>1</sub> und <b>optional</b> LCl<sub>2,5</sub>.</p> <p>Es wurden keine formalen a priori Berechnungen für die Studienpopulationsgröße durchgeführt.</p> <p>Es ist klar, dass Studien bei Kleinkindern mit seltenen Erkrankungen schwierig durchzuführen sind, jedoch ist diese Studie keinesfalls geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.</p> <p>Die Studiendauer ist mit 24 Wochen eindeutig viel zu kurz und die Nachbeobachtungszeit mit weiteren 2 Wochen gänzlich ungeeignet, eventuell später auftretende Nebenwirkungen zu erfassen.</p> <p>Insgesamt wäre eine Langzeitbeobachtung über ein bis zwei Jahre notwendig.</p> <p>Die Patientenzahl ist gering.</p> <p>Die Registrierung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) nur aufgrund von telefonischem Kontakt zwischen Arzt und Eltern ist ebenfalls zu kritisieren.</p> <p>Die Endpunkte wie numerische Verbesserung des BMI, der Größe und des Gewichts gegenüber dem Ausgangswert sind bei Patienten in einem relativ frühen Stadium der Krankheit wenig geeignet, einen Therapieeffekt zu zeigen. Das Fehlen einer Kontrollgruppe und die zu erwartende körperliche Entwicklung eines jeden Kindes erschwert die Interpretation.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wegen der fehlenden Kontrollgruppe bleibt nur ein Vorher-Nachher-Vergleich, der wissenschaftlich nur bei starken Effekten beweisend ist, welche bei dieser Studie auch nicht vorlagen.</p> <p>Bezüglich der Sicherheit wird der Einschätzung des pU widersprochen, dass es sich um eine sichere Behandlung handelt. In dieser Studie erlitten 15 % der Kinder Transaminasenerhöhungen, die in drei Fällen sogar zum Therapieabbruch geführt haben. Eine engmaschige Überwachung der Leberwerte hat invasive Maßnahmen (Venenpunktion) bei Kleinkindern und Vorschulkindern zur Folge, was nicht zu vernachlässigen ist. Die Hepatotoxizität als spezifische Nebenwirkung war bereits bekannt (s. a. (9;10)). Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist das Interaktionspotenzial von Lumacaftor/Ivacaftor.</p> <p>Weiterhin könnten Änderungen der pulmonalen Surrogatparameter LCl<sub>2,5</sub> und FEV<sub>1</sub> auch dadurch beeinflusst worden sein, dass während der Studie die Gabe von Antibiotika intensiviert worden ist: Vor Studienbeginn erhielten 9/60 Kindern Antibiotika, während der Studie waren es bereits 49/60 Kindern.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Den Aussagen des IQWiG bezüglich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird zugestimmt.</p> <p>Es gibt indirekte Hinweise und Argumente für einen möglichen Zusatznutzen, wenn die mutationsspezifische Therapie bei dieser chronischen Krankheit früh begonnen wird. Der Nachweis erfordert aber eine deutlich längere Studiendauer und eine aktive Kontrollgruppe.</p> <p>Aus den Daten der vorgelegten Studie kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht sicher bestimmt werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus diesem Grund kann zum jetzigen Zeitpunkt kein Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor für CF bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, abgeleitet werden.	
	<b><u>Fazit</u></b> Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, nicht belegt.	

## Literaturverzeichnis

1. Müller F-M, Bend J, Huttegger I et al.: S3-Leitlinie: „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. Monatsschr Kinderheilkd 2015; 163: 590-599.
2. Elborn JS: Cystic fibrosis. Lancet 2016; 388: 2519-2531.
3. European Medicines Agency (EMA): Orkambi® - Lumacaftor/Ivacaftor: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 28. Mai 2019). Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0034/G, EMA/843650/2018. London, 15. November 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe 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: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-204\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). Berlin, 2. Juni 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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): [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=cad218ab75b0d1e21dcf1b9e095f57ed&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts\\_search\\_list.selected=0afd87c9a6050e6b&fts\\_search\\_list.destHistoryId=67111](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=cad218ab75b0d1e21dcf1b9e095f57ed&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=0afd87c9a6050e6b&fts_search_list.destHistoryId=67111) (letzter Zugriff: 24. Mai 2019). Berlin, 2. August 2018.
6. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited: Fachinformation "Orkambi®100 mg/125 mg Granulat im Beutel; 150 mg/188 mg Granulat im Beutel". Stand: Januar 2019.
7. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S et al.: European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. J Cyst Fibros 2014; 13 (Suppl 1): S23-42.
8. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G et al.: Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. Lancet Respir Med 2019; 7: 325-335.
9. Davies JC, Cunningham S, Harris WT et al.: Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. Lancet Respir Med 2016; 4: 107-115.
10. Flume PA: The study of CFTR modulators in the very young. Lancet Respir Med 2019; 7: 287-289.