

G-BA-Beschluss

Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf bei Mukoviszidose; ≥ 2 bis 5 Jahre)

Sonja Zikeli, Stuttgart

Wie lautet die Zulassung?

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi® Granulat) ist zugelassen für die Behandlung der Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) bei Kindern ab zwei Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis Transmembrane-Conductance-Regulator-(CFTR)-Gen. Der Beschluss des G-BA bezieht sich auf Kinder von zwei bis fünf Jahren.

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

Für die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) konnte der G-BA im Anwendungsgebiet „Kinder von zwei bis fünf Jahren“ einen *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* feststellen.

Was war die zweckmäßige Vergleichstherapie?

Als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte der G-BA Best-Supportive-Care (BSC). Ziel dabei ist, die Patienten bestmöglich individuell zu behandeln, um Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern.

Wie ist die Studienlage?

In die randomisierte, klinische, doppelblinde, zweiteilige Studie VX16-809-121 aus Deutschland waren 51 Kinder im Alter von zwei bis fünf Jahren mit klinisch manifester CF (definiert als Schweißchloridkonzentration ≥ 60 mmol/l) und homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen. Im ersten Teil erhielten die Patienten die Kombinationstherapie LUM/IVA + BSC, die mit Placebo + BSC

verglichen wurde. Im Anschluss an die 48-wöchige Behandlungsphase wurden im zweiten Teil alle Patienten mit LUM/IVA für weitere 48 Wochen behandelt. Endpunktkategorien waren die Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Kategorie Morbidität umfasste unter anderem die Veränderungen der Schweißchloridkonzentration und des Body Mass Index (BMI). Letzterer ist ein patientenrelevanter Parameter für krankheitsbedingte Wachstumsstörungen durch eine gestörte Nährstoffaufnahme, die zu den typischen Anzeichen der CF gehören. Bei den Nebenwirkungen wurde zwischen unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignissen sowie daraus resultierendem Therapieabbruch unterschieden.

Ergebnisse

- **Mortalität:** Es traten keine Todesfälle auf.
- **Morbidität:**
 - Nach 48 Wochen betrug die absolute BMI-Veränderung in der LUM/IVA-Gruppe $0,07 \text{ kg/m}^2$ und im Placebo-Arm $-0,36 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,033$).
 - Die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration lag in Woche 48 bei $77,77$ versus $101,88 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,001$).
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** keine Datenerhebung möglich
- **Nebenwirkungen:**
 - $97,2 \%$ der Patienten unter LUM/IVA und 100% aus dem Placebo-Arm erlitten unerwünschte Ereignisse, $11,4 \%$ bzw.

$6,3 \%$ schwere unerwünschte Ereignisse. Keiner der Studienteilnehmer brach die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Warum hat der G-BA so entschieden?

Für die Kategorien Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ergaben sich – auch unter Berücksichtigung der Bewertung von LUM/IVA bei Kindern ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren – keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen. Nur bei der Morbidität zeigte die Kombinationstherapie einen Vorteil im BMI sowie Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren. Trotz positiver, statistisch signifikanter und relevanter Effekte in dieser Endpunktkategorie ist die Aussagesicherheit insgesamt niedrig bis unklar. Aus diesem Grund attestierte der G-BA der Kombination LUM/IVA zwar einen Zusatznutzen gegenüber BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie, dessen Ausmaß aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz allerdings nicht quantifizierbar ist und daher nur einen Anhaltspunkt liefert.

Kosten

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie LUM/IVA belaufen sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte auf insgesamt $148\,419,04$ Euro (Stand 01.03.2022). Die Angabe der Therapiekosten für eine BSC allein oder in Kombination mit LUM/IVA ist nicht möglich, da eine BSC stets patientenindividuell erfolgt und daher sehr unterschiedlich ausfallen kann.

Quellen

- Beschluss des G-BA vom 18. März 2022. Lumacaftor/Ivacaftor.
 Beschlusstext und Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA vom 18. März 2022. Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis 5 Jahre).