



IQWiG-Berichte – Nr. 1008

**Ivacaftor
(Kombination mit Ivacaftor/
Tezacaftor/Elexacaftor;
zystische Fibrose, ab 12 Jahre,
F508del-Mutation,
homozygot) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-77
Version: 1.0
Stand: 27.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.09.2020

Interne Auftragsnummer

A20-77

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- T. O. F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Erika Penner
- Katharina Biester
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Anke Schulz

Schlagwörter: Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung

Keywords: Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	10
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	10
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	10
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	10
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	12
3.2.1 Behandlungsdauer	12
3.2.2 Verbrauch	12
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	13
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	13
3.2.6 Versorgungsanteile	13
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	14
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	14

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	15
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
5	Literatur	23
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor.....	3
Tabelle 3: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor.....	6
Tabelle 5: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 6: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 7: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 B (Abschnitt 3.1) und Modul 4 B des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU wählt aus den oben dargestellten Optionen Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor genannt) aus und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU gibt an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und diese in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX17-445-103 für die Bewertung des Zusatznutzens heran. Bei der Studie VX17-445-103 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der eine 4-wöchige Behandlung mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor verglichen wird. Die Patientinnen und Patienten in der Studie entsprechen dem in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet.

Die vom pU eingeschlossene Studie VX17-445-103 ist aufgrund der nur 4-wöchigen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. bei pulmonalen Exazerbationen und ihren Folgen oder unerwünschten Ereignissen (UEs). Der pU begründet das von ihm verwendete Einschlusskriterium von 4 Wochen damit, dass dies als maximale Behandlungsdauer in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie realisiert wurde und die Grundlage der Zulassungsentscheidung sei. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien von mindestens 24 Wochen notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden. Die Studie VX17-445-103 ist somit zu kurz, um in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Vom pU angekündigte Studie VX18-445-109

Der pU gibt zudem an, Ergebnisse der gerade abgeschlossenen Studie VX18-445-109 nachzureichen. Die Studie ist potenziell für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant. Allerdings liegen zu dieser Studie aktuell noch keine Ergebnisse vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, liegen keine geeigneten

Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

Tabelle 3: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den oben dargestellten Optionen Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor genannt) aus und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU gibt an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und diese in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 4 Wochen angibt.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Stand zum 09.07.2020)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzte Suche am 09.07.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzte Suche am 09.07.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzte Suche am 09.07.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzte Suche am 08.09.2020)

Durch die Überprüfung wurde die Studie VX18-445-109 [2] als potenziell relevante Studie identifiziert. Diese Studie wurde gemäß Angabe in Modul 4 B gerade abgeschlossen und der pU gibt an, die Daten dieser Studie nachzureichen (Informationen zur Studie siehe unten). Durch die Überprüfung wurde darüber hinaus keine potenziell relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX17-445-103 [3] für die Bewertung des Zusatznutzens heran. Bei der Studie VX17-445-103 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der eine 4-wöchige Behandlung mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor verglichen wird. Die Patientinnen und Patienten in der Studie entsprechen dem in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet. Der pU begründet in Modul 4 B das von ihm verwendete Einschlusskriterium zur Studiendauer von 4 Wochen damit, dass dies als maximale Behandlungsdauer in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie realisiert wurde und die Grundlage der Zulassungsentscheidung sei.

Die vom pU eingeschlossene Studie VX17-445-103 ist aufgrund der nur 4-wöchigen Behandlungsphase nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts eine Mindestdauer von 6 Monaten vor [4]. Auch die Allgemeinen Methoden des IQWiG sehen bei chronischen Erkrankungen für die Nutzenbewertung Langzeitstudien als erforderlich an [5]. Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien für die Nutzenbewertung ungeeignet, da es sich bei Ivacaftor um

eine Langzeittherapie handelt. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. bei pulmonalen Exazerbationen und ihren Folgen oder unerwünschten Ereignissen (UEs). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben [6-9]. Der pU hat zudem selbst eine Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsphase (VX18-445-109) aufgelegt. Es wird daher angenommen, dass der pU eine längere Studiendauer ebenfalls als sinnvoll erachtet.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien von mindestens 24 Wochen notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden. Die Studie VX17-445-103 ist somit zu kurz, um in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden. Somit wird, abweichend vom pU, diese Studie nicht für die Nutzenbewertung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Der pU stellt in seinem Dossier (Modul 4 B, Abschnitt 4.3.2.3) ergänzend Ergebnisse aus der 1-armigen Studie VX17-445-105 [10] (nach 24 bzw. 36 Wochen) dar. Diese Studie ist eine Extensionsstudie, in der unter anderem Patientinnen und Patienten aus der Studie VX17-445-103 mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor weiterbehandelt werden. Diese Ergebnisse sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Vom pU angekündigte Studie VX18-445-109

Die kürzlich abgeschlossene doppelblinde RCT VX18-445-109 vergleicht Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Insgesamt wurden 176 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und 24 Wochen lang behandelt. Laut Registereintrag wurden in der Studie Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Insgesamt ist die Studie VX18-445-109 potenziell für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant. Allerdings liegen zu dieser Studie aktuell noch keine Ergebnisse vor. Laut Angaben des pU werden die Ergebnisse der Studie nachgereicht.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im neu zugelassenen Anwendungsgebiet charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ivacaftor [11]. Demnach wird Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angewendet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die Multi-System-Organfunktionsstörung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, welche die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark mindert. Er leitet daraus einen hohen medizinischen Bedarf ab, den Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor adressiert.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Tabelle 6):

Tabelle 6: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anzahl der Patientinnen und Patienten
1	Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten im Register ab 12 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2018, davon	4600
	mit einer Genotypisierung, davon	4573
	mit einer homozygoten F508del-Mutation, davon	2163
2	gesetzlich krankenversichert (GKV-Anteil: 87,86 %)	1900

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

1) Der pU zitiert einen Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers [12] zu einer Registeranfrage. Dort wird laut pU angegeben, dass im Jahr 2018 4600 lebende Patientinnen und Patienten im Register mit Verlaufsdaten identifiziert wurden, die ≥ 12 Jahre alt sind. Davon sind laut pU 4573 genotypisiert. Wiederum davon haben 2163 eine homozygote F508del-Mutation.

2) Basierend auf der Annahme, dass unter diesen Patientinnen und Patienten ein Anteil von 87,86 % [13,14] gesetzlich versichert ist, geht der pU von 1900 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und ≥ 12 Jahre alt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 1900 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU gibt an, die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heranzuziehen [12]. Das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers umfasst jedoch für das Berichtsjahr 2018 die 6340 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [15]. Maßgeblich wäre stattdessen auf die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland Bezug zu nehmen. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Auf diese Grundgesamtheit hat der pU für ein früheres Verfahren nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten ($n = 8042$) abgehoben [16]. Zwar liegt im Berichtsband 2018 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [17] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2019 [18] zum gleichen Anwendungsgebiet lässt sich überdies eine Spanne von 2377 bis 2578 Patientinnen und Patienten mit gleicher Altersbeschränkung in der GKV-Zielpopulation ableiten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers [15] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für das Jahr 2019 geht der pU im Vergleich zum Vorjahr von einer Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,9 % aus. Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2018 im Deutschen Mukoviszidose-Register [15,19] ermittelt hat.

Für die Jahre 2020 bis 2024 geht der pU dagegen von einer konstanten Prävalenz aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [15] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Ivacaftor wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angewendet [11]. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor. Der pU stellt lediglich die Kosten zu Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [11,20].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [11,20].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben für Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2020 und für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2020, der erstmaligen Listung, wieder. Der pU veranschlagt zudem einen Mehrwertsteuersatz von 19 %. Er argumentiert, dass der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 zeitlich begrenzt gesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [21]) zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses nicht mehr relevant sein wird.

Für Ivacaftor legt der pU Packungen zu je 28 Filmtabletten zugrunde. Es ist eine etwas wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor keine Unterschiede hinsichtlich der notwendigen, zusätzlichen GKV-Leistungen bestehen, und veranschlagt daher keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor betragen 259 172,16 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten für Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor werden vom pU mit 179 741,38 € angegeben. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten berücksichtigen allein die Arzneimittelkosten und sind unter Berücksichtigung des von ihm veranschlagten Mehrwertsteuersatz von 19 % in der Größenordnung plausibel. Angaben zu Jahrestherapiekosten von Lumacaftor/Ivacaftor liegen nicht vor.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten neu auf Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor eingestellt oder von Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor umgestellt werden könnten. Dabei würden Patientinnen und Patienten, die auf Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor stabil und ohne Probleme eingestellt sind, nicht vorrangig auf Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wechseln. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation von Ivacaftor [11] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg / Tezacaftor 50 mg / Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1900	Die vom pU errechnete Anzahl von 1900 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2019 [18] im gleichen Anwendungsgebiet lässt sich eine Spanne von 2377 bis 2578 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten.
<p>a. Angabe des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahres-therapie-kosten in €	Kommentar
Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	259 172,16	0	0	259 172,16	Die Angabe ist unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Mehrwertsteuersatz von 19 % in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt.
Lumacaftor/Ivacaftor		keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	-
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor		179 741,38	0	0	179 741,38	Die Angabe ist unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Mehrwertsteuersatz von 19 % in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt.
a. Angaben des pU						
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

Die folgenden Angaben aus der Fachinformation für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gelten für beide Anwendungsgebiete A und B.

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation zu Kalydeco®.

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco®-Tabletten werden angewendet:

- als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).*
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.*
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).*

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Die Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren sollte entsprechend den Angaben in Tabelle 1 erfolgen.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen

	Morgens	Abends
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor		
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination with Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosis ist im Abstand von etwa 12 Stunden mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Patienten, die Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, sollen nicht mehr als eine Dosis eines der beiden Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 2 zu den Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine

Dosisanpassung speziell für diese Patientengruppe ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation)

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung bei Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg einmal täglich reduziert werden.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg jeden zweiten Tag oder weniger häufig reduziert werden.

Bei Anwendung als Abenddosis im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sind die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 3 zu beachten.

Tabelle 3: Empfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einzunehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh- Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh- Klasse C)
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einzunehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden. Keine Morgendosis von Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg Keine Abenddosis

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Ivacaftor-Monotherapie bei Kindern unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eine geeignete Dosis für Kinder unter 6 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg kann mit Ivacaftor-Tabletten nicht erreicht werden.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden, denn es liegen derzeit keine klinischen Daten vor, die andere Arten der Anwendung unterstützen.

Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Vertex Pharmaceuticals. A study evaluating the efficacy and safety of VX-445/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis subjects, homozygous for F508del [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.08.2020 [Zugriff: 21.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972>.
3. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 394(10212): 1940-1948.
4. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 24.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-6-0.pdf>.
6. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev 2013; 22(129): 205-216.
7. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis; 1: epidemiology and pathogenesis. Thorax 2007; 62(4): 360-367.
8. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. PLoS One 2013; 8(4): e62917.
9. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. Pediatr Pulmonol 2010; 45(6): 569-577.
10. Clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [online]. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574>.
11. Vertex. Kalydeco 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2020 [Zugriff: 04.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

12. Mukoviszidose e.V. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex Report - STAT-UP. 2020.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF20Bund [online]. 03.2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf.
14. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
15. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-14 [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 372). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
17. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose? [online]. [Zugriff: 21.09.2020]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-70 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 844). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-70_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
19. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016 [online]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2016.pdf.
20. Vertex. Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2020 [Zugriff: 29.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil 1 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, T. O. F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Mukoviszidose e. V.	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?