



IQWiG-Berichte – Nr. 1196

**Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor  
(Kombination mit Ivacaftor;  
zystische Fibrose, ab 12 Jahre,  
F508del-Mutation, andere /  
unbekannte Mutation,  
heterozygot) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-73  
Version: 1.0  
Stand: 30.08.2021

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

27.05.2021

## Interne Auftragsnummer

A21-73

## 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Thomas 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**

- Anke Kummer
- Ulrich Grouven
- Marco Knelangen
- Katrin Nink
- Daniela Preukschat
- Annette Pusch-Klein
- Min Ripoll
- Sonja Schiller

**Schlagwörter**

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

**Keywords**

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>7</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>10</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>11</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	11
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	11
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>13</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	13
3.2.2 Verbrauch .....	13
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	14
3.2.6 Versorgungsanteile .....	14
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>15</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>16</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>17</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>22</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>24</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>25</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor.....	3
Tabelle 3: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor.....	7
Tabelle 5: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	10
Tabelle 6: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 7: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	15
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	16
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
CF	Zystische Fibrose
CFTR	Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator
ELX	Elexacaftor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
MF	Minimalfunktion
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RF	Restfunktion
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TEZ	Tezacaftor

## **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/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.05.2021 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 eines externen Sachverständigen (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](http://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

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.05.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor genannt) im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktionen(MF)-, keine Gating- und keine Restfunktions(RF)-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist (auch „andere/unbekannte Mutationen“ genannt).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere/unbekannte Mutationen“ genannt  c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Der pU gibt zudem an, dass eine bestverfügbare individualisierte symptomatische Therapie auch die Basistherapie bei dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor darstelle. Dies ist sachgerecht.

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.

### **Studienpool**

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im zu bewertenden Anwendungsgebiet.

Trotz fehlender Evidenz leitet der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen ab, indem er den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf die Zielpopulation überträgt. Das Vorgehen des pU ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor nicht geeignet.

### ***Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers***

Der pU identifiziert keine RCTs zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der pU leitet dennoch einen Zusatznutzen ab, indem er den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf die Zielpopulation überträgt.

Der pU basiert seine Argumentation auf Ergebnissen aus dem bereits bewerteten Anwendungsgebiet mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation tragen (siehe Nutzenbewertung A20-83 und Addendum A21-04). In der damaligen Bewertung wurde auf Basis einer 24-wöchigen RCT ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet.

Der pU führt an, dass der positive klinische Effekt bei Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel nur auf der Wirkung der Therapie auf die F508del-Mutation beruhe und das MF-Allel nicht zur Wirksamkeit beitrage. Hierzu verweist er zum einen auf die breit erteilte Zulassung der Dreifachkombination, die für alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, gleichermaßen gilt, unabhängig von der Art der Mutation auf dem 2. Allel. Zum anderen argumentiert der pU mit einer vergleichbaren Wirksamkeit, gemessen über die Veränderung der Lungenfunktion, bei Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Subtypen der MF-Mutationen (d. h. Klasse 1 oder Klasse 2 MF-Mutationen).

Insgesamt beschreibt der pU, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet auf dem einen Allel mit der F508del-Mutation eine Mutation tragen, die für die Wirksamkeit der Dreifachkombination ausschlaggebend sei und die Mutation auf dem 2. Allel entweder – analog zu MF-Mutationen – kein oder ein zusätzliches Ansprechen zeigen sollte. Er schlussfolgert daraus, dass die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartende

Wirksamkeit ein Mischeffekt sei, jedoch mindestens so groß wie bei Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel.

### ***Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich***

Im Dossier liegen für das zu bewertende Anwendungsgebiet weder Studien mit der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Intervention noch Studien oder sonstige Informationen zum Verlauf der Erkrankung unter BSC vor.

Der pU argumentiert rein qualitativ über das Wirkprinzip der Intervention und legt keinerlei Daten zu patientenrelevanten Endpunkten bei den in der vorliegenden Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten vor. Ein Evidenztransfer von Ergebnissen bei Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf das vorliegende Anwendungsgebiet ist damit, trotz gleicher zweckmäßiger Vergleichstherapie, mit den vom pU vorgelegten Informationen nicht möglich.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor 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/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere/unbekannte Mutationen“ genannt</p> <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor genannt) im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions(MF)-, keine Gating- und keine Restfunktions(RF)-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist (auch „andere/unbekannte Mutationen“ genannt).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere/unbekannte Mutationen“ genannt  c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion;</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Der pU gibt zudem an, dass eine bestverfügbare individualisierte symptomatische Therapie auch die Basistherapie bei dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor darstelle. Dies ist sachgerecht.

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 entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Stand zum 15.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.03.2021)

Die Suchstrategien des pU sind im Dossier dokumentiert.

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzte Suche am 14.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Der pU führt keine Suche nach weiteren Studien durch.

Trotz fehlender Evidenz leitet der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen ab, indem er den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf die Zielpopulation überträgt. Das Vorgehen des pU ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

### **Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers**

Der pU basiert seine Argumentation auf Ergebnissen aus dem bereits bewerteten Anwendungsgebiet mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation tragen (siehe Nutzenbewertung A20-83 und Addendum A21-04 [3,4]). In der damaligen Bewertung wurde auf Basis einer 24-wöchigen RCT ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet.

Der pU führt an, dass der positive klinische Effekt bei Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel nur auf der Wirkung der Therapie auf die F508del-Mutation beruhe und das MF-Allel nicht zur Wirksamkeit beitrage. Hierzu verweist er zum einen auf die breit erteilte Zulassung der Dreifachkombination, die für alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, gleichermaßen gilt, unabhängig von der Art der Mutation auf dem 2. Allel. Zum anderen argumentiert der pU mit einer vergleichbaren Wirksamkeit, gemessen über die Veränderung der Lungenfunktion, bei Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Subtypen der MF-Mutationen (d. h. Klasse 1 oder Klasse 2 MF-Mutationen). Dabei zeige sich für Klasse 1 Mutationen, bei denen gar kein

CFTR-Protein gebildet wird und die somit gemäß pU den ungünstigsten Fall repräsentieren, keine geringere Wirksamkeit. Daraus folgert der pU, dass das Ansprechen der Mutationen im hier vorliegenden Anwendungsgebiet, die sehr heterogen seien, das der MF-Mutationen, die gar keinen Beitrag zur Wirksamkeit zeigen würden, übertreffen sollte. Der pU beruft dazu sich ferner auf *in vitro* Daten zu einer einzelnen Komponente der Dreifachkombination, die für einzelne Mutationen (2. Allel) im vorliegenden Anwendungsgebiet publiziert sind und zeigten, dass Ivacaftor beispielsweise die Funktion der Mutationen T338I, I336K bzw. E92K (keine MF-, Gating- oder RF-Mutationen) zwischen 4- bis 7-fach verbessere.

Insgesamt beschreibt der pU, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet auf dem einen Allel mit der F508del-Mutation eine Mutation tragen, die für die Wirksamkeit der Dreifachkombination ausschlaggebend sei und die Mutation auf dem 2. Allel entweder – analog zu MF-Mutationen – kein oder ein zusätzliches Ansprechen zeigen sollte. Er schlussfolgert daraus, dass die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartende Wirksamkeit ein Mischeffekt sei, jedoch mindestens so groß wie bei Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel.

### **Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich**

Im Dossier liegen für das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Studien, weder RCTs noch andere Studien, mit der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Intervention vor. Darüber hinaus liegen im Dossier auch keine Studien oder sonstige Informationen vor, um den Verlauf der Erkrankung unter BSC für das zu bewertende Anwendungsgebiet einzuschätzen. Der pU argumentiert rein qualitativ über das Wirkprinzip der Intervention und legt keinerlei Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für die in der vorliegenden Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten vor. Ein Evidenztransfer von Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf das vorliegende Anwendungsgebiet ist damit, trotz gleicher zweckmäßiger Vergleichstherapie, mit den vom pU vorgelegten Informationen nicht möglich.

Weiterhin führt der pU auch keine aktuelle Recherche zum Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel durch, sondern verweist auf das Dossier vom 26.8.2020. Damit sind die von ihm herangezogenen Daten potenziell unvollständig.

### **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor 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/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere/unbekannte Mutationen“ genannt  c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten mit einer F508del- und einer MF-Mutation auf das vorliegende Anwendungsgebiet überträgt und einen Anhaltspunkt für 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 E, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 E (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 vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [5]. Demnach wird Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel des CFTR-Gens eine weitere Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen und auch keine R117H-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist.

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung selbst und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

##### 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 folgende 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 2019, davon	4696
	mit einer Genotypisierung, davon	4666
	mit einer heterozygoten F508del-Mutation, davon	1862
	mit einer weiteren Mutation auf dem 2. Allel, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen und auch keine R117H-Mutation ist oder die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	353
2	gesetzlich krankenversichert (GKV-Anteil: 87,81 %)	310

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Restfunktion

**1) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und einer heterozygoten F508del-Mutation und einer weiteren Mutation auf dem 2. Allel, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen und auch keine R117H-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist, die  $\geq 12$  Jahre alt sind**

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers [6] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird laut pU angegeben, dass im Jahr 2019 4696 lebende Patientinnen und Patienten im Register mit der Diagnose zystische Fibrose und Verlaufsdaten identifiziert wurden, die  $\geq 12$  Jahre alt sind. Davon sind laut pU 4666 genotypisiert. Wiederum davon haben 1862 eine heterozygote F508del-Mutation. Nochmals davon haben 353 eine weitere Mutation auf dem 2. Allel, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen und auch keine R117H-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist.

**2) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Basierend auf der Annahme, dass unter diesen Patientinnen und Patienten ein Anteil von 87,81 % gesetzlich versichert ist [7,8], geht der pU von 310 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel des CFTR-Gens eine weitere Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen und auch keine R117H-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist und die  $\geq 12$  Jahre alt sind.

**Bewertung des Vorgehens des pU**

Die vom pU errechnete Anzahl von 310 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch 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 [6]. Das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers umfasst jedoch für das Berichtsjahr 2019 die 6463 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [6]. 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. Für diese Grundgesamtheit hat der pU im Rahmen eines früheren Verfahrens nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 die Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten ( $n = 8042$ ) verwendet [9]. Zwar liegt im Berichtsband 2019 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 Berichtsbandes) [10] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen [11].

### **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 [12] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für die Jahre 2020 bis 2025 geht der pU von einer Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,8 % (289 Patientinnen und Patienten entsprechend) aus. Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2015 bis 2019 im Deutschen Mukoviszidose-Register [12-14] ermittelt hat.

#### **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 E, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird in Kombination mit Ivacaftor angewendet [5]. Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [5].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [5].

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Für Ivacaftor wird eine Packung mit 28 Filmtabletten zugrunde gelegt. Es ist eine geringfügig wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (wie z. B. Leberfunktionstest) an, die laut Fachinformation lediglich empfohlen werden [5].

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor betragen 259 172,66 bis 259 200,70 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass neu eingestellte Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor eingestellt werden. Außerdem werden Patientinnen und Patienten von Ivacaftor umgestellt werden, wobei stabil auf Ivacaftor eingestellte Patientinnen und Patienten nicht vorrangig umgestellt werden. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [5] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die im CFTR-Gen eine F508del-Mutation aufweisen, sowie eine Mutation, die keine MF-, Gating- oder RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere/unbekannte Mutationen“ genannt  c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion</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 <sup>a</sup>	Kommentar
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel des CFTR-Gens eine Mutation tragen, die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	310	Die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Restfunktion</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 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel des CFTR-Gens eine Mutation tragen, die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	259 172,16	0,50–28,54	0	259 172,66– 259 200,70	Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angabe des pU ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU  b. Es entstehen zusätzliche Kosten für eine Behandlung mit BSC. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.  BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Restfunktion</p>						

#### **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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gelten für alle die drei Anwendungsgebiete C, D und E.*

*Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation zu Kaftrio®.*

##### **4.1 Anwendungsgebiete**

*Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).*

##### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

*Kaftrio darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, muss das Vorliegen von mindestens einer F508del-Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1).*

##### *Dosierung*

*Die empfohlene Dosis sind zwei Tabletten (mit jeweils 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).*

##### *Versäumte Dosis*

*Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis baldmöglichst einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen.*

*Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind seit:*

- der versäumten Morgendosis, soll der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Abenddosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.*
- der versäumten Abenddosis, soll der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.*

*Die Morgen- und die Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.*

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

<b>Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren</b>				
<b>Mäßige CYP3A-Inhibitoren</b>				
	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag 3</b>	<b>Tag 4*</b>
<b>Morgendosis</b>	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten	Eine IVA-Tablette	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten	Eine IVA-Tablette
<b>Abenddos<sup>^</sup></b>	Keine Dosis			
* Fortsetzung der Einnahme von zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten und einer IVA-Tablette an alternierenden Tagen.				
<sup>^</sup> Die Abenddosis mit der IVA-Tablette soll nicht eingenommen werden.				
<b>Starke CYP3A-Inhibitoren</b>				
	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag 3</b>	<b>Tag 4<sup>#</sup></b>
<b>Morgendosis</b>	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten	Keine Dosis	Keine Dosis	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten
<b>Abenddos<sup>^</sup></b>	Keine Dosis			
<sup>#</sup> Fortsetzung der Einnahme von zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen.				
<sup>^</sup> Die Abenddosis mit der IVA-Tablette soll nicht eingenommen werden.				

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).  
Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Kafrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 2).

Es wurden keine Studien an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt, aber es ist eine höhere Exposition als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit Kafrio behandelt werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 2) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

<b>Tabelle 2: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>			
	<b>Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)</b>	<b>Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)*</b>	<b>Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)</b>
<b>Morgens</b>	Keine Dosisanpassung (zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten)	Anwendung nicht empfohlen* Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten und einer IVA/TEZ/ELX-Tablette an alternierenden Tagen	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.
<b>Abends</b>	Keine Dosisanpassung (eine IVA-Tablette)	Keine IVA-Tablette	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden
* Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein eindeutiger medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.			

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, weil derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die für andere Anwendungsarten sprechen. Das Zerkauen oder Zerdrücken der Tablette wird nicht empfohlen.

Die Kaftrio-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl

*zubereitete Speisen oder solche, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten (siehe Abschnitt 5.2).*

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Addendum zum Auftrag A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 23.02.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-04\\_ivacaftor\\_addendum-zum-auftrag-a20-83\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-04_ivacaftor_addendum-zum-auftrag-a20-83_v1-0.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-83\\_ivacaftor\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-83_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
5. Vertex Pharmaceuticals. Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Mukoviszidose e. V. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex Report - STAT-UP. 2020.
7. Bmg. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln\_KF20Bund\_Juli 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2020Bund\\_Juli\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf).
8. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011\_Bevölkerungsstand zum 30.09.2020 [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 19.08.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g15-14\\_lumacaftor-ivacaftor\\_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf).
10. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose? [online]. [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 19.08.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-03\\_ivacaftor\\_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf).
12. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
13. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017 [online]. 2018. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband\\_2017.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf).
14. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
( ivacaftor OR VX-770 OR VX770 ) AND ( tezacaftor OR VX-661 OR VX661 ) AND ( elexacaftor OR VX-445 OR VX445 )

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(ivacaftor* OR VX-770 OR VX770 OR (VX 770)) AND (tezacaftor* OR VX-661 OR VX661 OR (VX 661)) AND (elexacaftor* OR VX-445 OR VX445 OR (VX 445))

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR VX 445

## Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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](http://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, Thomas 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](http://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?