



IQWiG-Berichte – Nr. 1353

**Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
und Ivacaftor
(zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre,
F508del-Mutation, homozygot) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-16, A22-22

Version: 1.0

Stand: 12.05.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.02.2022

Interne Auftragsnummer

A22-16, A22-22

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

- TOF 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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Kirsten Janke
- Maximilian Kind
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller

Schlagwörter

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

Keywords

Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Cystic fibrosis, Child, 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	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	20
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	22
3.2.1 Behandlungsdauer	22
3.2.2 Verbrauch	22
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6 Versorgungsanteile	23
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	24
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	24
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	25
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	38
Anhang A	Suchstrategien.....	42
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
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: Vom pU in ergänzende Auswertungen eingeschlossene / in der Argumentation aufgeführte Studien.....	11
Tabelle 6: In ergänzenden Auswertungen des pU berücksichtigte Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	14
Tabelle 7: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 8: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	20
Tabelle 9: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
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
LUM	Lumacaftor
MF	Minimalfunktion
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
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 der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 08.02.2022 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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 Dokuments 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	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und 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 Dokuments 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 der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 08.02.2022 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 Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor genannt) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind.

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 ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.	
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt sowohl Lumacaftor/Ivacaftor als auch Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante randomisierte kontrollierte Studie für den Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor) im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie legt der pU dabei jedoch keine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten Studien vor.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für die Intervention identifiziert der pU die 1-armige Studie VX18-445-106 sowie deren 1-armige Verlängerungsstudie VX19-445-107. Bei der Studie VX18-445-106 handelt es sich um eine 1-armige, offene Studie zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktions(MF)-Mutation aufweisen. Der pU zieht die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, aus der Studie VX18-445-106 primär für seine Ableitung des Zusatznutzens heran. Ergebnisse zur Studie VX19-445-107 stellt der pU ergänzend dar.

Darüber hinaus berücksichtigt der pU weitere, von ihm durchgeführte Studien im Anwendungsgebiet. Diese bezieht er in Modul 4 B teilweise in den nachfolgend beschriebenen Auswertungen, die er ergänzend vorlegt, und in seine Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens ein.

Zur Durchführung eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs einzelner Arme ohne Brückenkomparator schließt der pU die 1-armige Studie VX18-445-106 mit der Intervention ein, sowie die Studien VX15-661-113, VX13-809-011 und VX14-809-109 zu den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusätzlich argumentiert der pU mit Ergebnissen aus den Studien VX18-445-109 sowie VX17-445-103 zu älteren Patientinnen und Patienten (≥ 12 Jahre) mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, da er von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse im Anwendungsgebiet von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren ausgeht. Ergebnisse aus der Studie VX18-445-109 erwähnt der pU ausschließlich in seiner Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens und verweist auf das zugehörige Verfahren zur Nutzenbewertung in der Altersgruppe ab 12 Jahre. Eine Aufarbeitung der relevanten Informationen und Ergebnisse zu dieser Studie legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor.

Zudem führt der pU einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich durch, bei dem sich die Patientinnen und Patienten auf den beiden Seiten des Vergleichs im Mutationstyp unterscheiden. Für die Intervention zieht der pU dabei die RCT VX19-445-116 heran, die Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel untersucht und Gegenstand der Nutzenbewertung zu den Aufträgen A22-15 und A22-21 ist. Auf der Vergleichsseite berücksichtigt der pU die RCT VX14-809-109 zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. In beiden Studien wurde im Vergleichsarm Placebo zusätzlich zur Basistherapie der zystischen Fibrose verabreicht. Der pU führt auf Basis dieser Studien einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich über Placebo als Brückenkomparator durch.

Verwertbarkeit der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung insgesamt nicht verwertbar.

1-armige Studie zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet

Die 1-armige Studie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 sind für die Ableitung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Vom pU ergänzend vorgelegte Auswertungen zur Ableitung des Zusatznutzens sind inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet

Die vom pU ergänzend vorgelegten Auswertungen und Informationen zu den vom pU eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Der pU legt dabei insbesondere unvollständige und unzureichend aufgearbeitete Angaben zur Vergleichbarkeit der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Ergebnisse vor. Eine vergleichende Gegenüberstellung von Patientencharakteristika und Ergebnissen der unterschiedlichen Studien ist dabei jedoch für die Einschätzung der Relevanz des nicht adjustierten indirekten Vergleichs einzelner Arme ohne Brückenkomparator sowie der Übertragung von Ergebnissen von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung notwendig, unter anderem, um potenzielle Confounder (z. B. Alter, Herkunft, Zeitraum der Studiendurchführung, Krankheitsschwere, Anzahl der pulmonalen Exazerbationen vor Studienbeginn oder Vor- und Begleitbehandlung) adäquat diskutieren und berücksichtigen zu können. Darüber hinaus berücksichtigt der pU in den Auswertungen jeweils nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Für die Einschätzung der Relevanz der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung ist jedoch die Aufarbeitung aller verfügbaren, für die Einschätzung notwendigen Studiendaten erforderlich. Der mutationsübergreifende adjustierte indirekte Vergleich ist unabhängig von der Vollständigkeit der vorgelegten Ergebnisse für die

Nutzenbewertung nicht verwertbar, da der pU keine Daten vorlegt, die eine Übertragung von Effekten (Intervention vs. Vergleichstherapie) über unterschiedliche Mutationstypen stützen.

Insgesamt werden die ergänzend vorgelegten Auswertungen auf Basis der Aufbereitung des pU daher als für die Nutzenbewertung nicht geeignet eingeschätzt.

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 im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein 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

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Ergebnis der Nutzenbewertung gilt gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

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 Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor genannt) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind.

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 ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt sowohl Lumacaftor/Ivacaftor als auch Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor zusätzlich zu einer patientenindividuellen Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best supportive Care angewandt werde. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist sachgerecht.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien 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 15.11.2021)

- bibliografische Recherchen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.11.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.11.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.11.2021)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 15.11.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 15.11.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 15.11.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 24.02.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für den Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor) im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Eine vollständige Informationsbeschaffung für RCTs und nicht randomisierte Studien führt der pU allerdings nur für die Intervention durch. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU ausschließlich eine Informationsbeschaffung zu RCTs durch, berücksichtigt dabei jedoch keine nicht randomisierten Studien. Zusätzlich bezieht der pU in einen Teil der von ihm ergänzend vorgelegten Auswertungen weitere von ihm im Anwendungsgebiet durchgeführte Studien ein, wobei er nicht randomisierte Studien sowohl für die Intervention als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt (siehe Tabelle 5). Eine systematische Literaturrecherche führt der pU hierzu nicht durch und begründet dies damit, dass er bis jetzt der einzige pU ist, der CFTR-Modulatoren anbietet, und alle relevanten Phase-III-Studien durchgeführt hat. Es sei daher unwahrscheinlich, dass eine systematische Literaturrecherche zusätzliche relevante Erkenntnisse liefere.

Unabhängig von den beschriebenen Mängeln in der Informationsbeschaffung lässt sich auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten kein Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ableiten. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind, sodass diese auf Basis der Aufbereitung des pU als für die Nutzenbewertung nicht geeignet eingeschätzt werden. Für die verschiedenen Auswertungen legt der pU jeweils keine vollständige Aufarbeitung aller relevanten Informationen zu den potenziell relevanten Studien vor. Darüber hinaus berücksichtigt er in den Auswertungen jeweils nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Für die Einschätzung der Relevanz der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung ist jedoch die Aufarbeitung aller verfügbaren, für die Einschätzung notwendigen Studiendaten erforderlich. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sowie deren Verwertbarkeit für die Nutzenbewertung werden nachfolgend näher erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Im Rahmen der Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für die Intervention identifiziert der pU die 1-armige Studie VX18-445-106 [3] sowie deren 1-armige Verlängerungsstudie VX19-445-107 [4]. Der pU zieht die Studie VX18-445-106 primär für seine Ableitung des Zusatznutzens heran. Ergebnisse zur Studie VX19-445-107 stellt der pU ergänzend dar.

Darüber hinaus berücksichtigt der pU weitere, von ihm durchgeführte Studien im Anwendungsgebiet. Diese bezieht er in Modul 4 B teilweise in die nachfolgend beschriebenen Auswertungen, die er ergänzend vorlegt, und in seine Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens ein.

Zur Durchführung eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs einzelner Arme ohne Brückenkompator schließt der pU die 1-armige Studie VX18-445-106 mit der Intervention ein, sowie die Studien VX15-661-113 [5], VX13-809-011 [6] und VX14-809-109 [7] zu den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pU vorgelegten Auswertungen basieren dabei auf patientenindividuellen Daten, die in den Studien zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bzw. zur Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben wurden.

Zusätzlich argumentiert der pU mit Ergebnissen aus den Studien VX18-445-109 [8] sowie VX17-445-103 [9] zu älteren Patientinnen und Patienten (≥ 12 Jahre) mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, da er von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse im Anwendungsgebiet von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren ausgeht. Ergebnisse aus der Studie VX18-445-109 erwähnt der pU ausschließlich in seiner Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens und verweist auf das zugehörige Verfahren zur Nutzenbewertung in der Altersgruppe ab 12 Jahre [10]. Eine Aufarbeitung der relevanten Informationen und Ergebnisse zu dieser Studie legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor.

Zudem führt der pU einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich durch, bei dem sich die Patientinnen und Patienten auf den beiden Seiten des Vergleichs im Mutationstyp unterschieden. Für die Intervention zieht der pU dabei die RCT VX19-445-116 [11] heran, die Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer Minimalfunktions(MF)-Mutation auf dem 2. Allel untersucht und Gegenstand der Nutzenbewertung zu den Aufträgen A22-15 und A22-21 ist [12,13]. Auf der Vergleichsseite berücksichtigt der pU die RCT VX14-809-109 [7] zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. In beiden Studien wurde im Vergleichsarm Placebo zusätzlich zur Basistherapie der zystischen Fibrose verabreicht. Der pU führt auf Basis dieser Studien einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich über Placebo als Brückenkomparator durch.

Eine Übersicht über die Studien, die der pU in den ergänzend vorgelegten Auswertungen berücksichtigt bzw. in seiner Argumentation aufführt, liefert Tabelle 5.

Tabelle 5: Vom pU in ergänzende Auswertungen eingeschlossene / in der Argumentation aufgeführte Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Design	Behandlungsdauer	Interventionen	Zeitraum der Durchführung	Mutationstyp	Altersgruppe
nicht adjustierter indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator						
Studie zur Intervention						
VX18-445-106 ^a	1-armig	24 Wochen	IVA/TEZ/ELX+IVA (N = 29 ^b)	10/2018–08/2020	▪ F508del-Mutation, homozygot	6–11 Jahre
Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie						
VX15-661-113 ^{a, c}	1-armig	24 Wochen	TEZ/IVA+IVA (N = 61 ^b)	11/2017–09/2018	▪ F508del-Mutation, homozygot	6–11 Jahre
VX13-809-011 ^a	1-armig	24 Wochen	LUM/IVA (N = 58)	01/2015–10/2015	▪ F508del-Mutation, homozygot	6–11 Jahre
VX14-809-109 ^d	RCT ^c	24 Wochen	LUM/IVA (N = 104) vs. Placebo (N = 102)	07/2015–09/2016	▪ F508del-Mutation, homozygot	6–11 Jahre
Übertragung von Ergebnissen älterer Patientinnen und Patienten (≥ 12 Jahre) auf die Zielpopulation (6 bis 11 Jahre)						
VX18-445-109 ^f	RCT	24 Wochen	IVA/TEZ/ELX+IVA (N = 88) vs. IVA/TEZ+IVA (N = 88)	10/2019–07/2020	▪ F508del-Mutation, homozygot	ab 12 Jahre
VX17-445-103 ^g	RCT	4 Wochen	IVA/TEZ/ELX+IVA (N = 56) vs. TEZ/IVA+IVA (N = 52)	08/2018–12/2019	▪ F508del-Mutation, homozygot	ab 12 Jahre
mutationsübergreifender adjustierter indirekter Vergleich (Placebo als Brückenkomparator)						
Studie zur Intervention						
VX19-445-116 ^h	RCT	24 Wochen	IVA/TEZ/ELX+IVA (N = 60) vs. Placebo (N = 61)	06/2020–05/2021	▪ F508del, MF-Mutation, heterozygot	6–11 Jahre
Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie						
VX14-809-109 ^d	RCT	24 Wochen	LUM/IVA (N = 104) vs. Placebo (N = 102)	07/2015–09/2016	▪ F508del-Mutation, homozygot	6–11 Jahre
<p>a. Die Angaben beziehen sich auf Teil B der Studie.</p> <p>b. Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.</p> <p>c. Bei 18 der 61 Kinder (29,5 %) entsprach die Dosierung der Intervention nicht den Vorgaben der Fachinformation (siehe Ausführungen in der Nutzenbewertung zum Auftrag A20-107 [14])</p> <p>d. Die Studie ist Gegenstand der Nutzenbewertung zum Auftrag A18-08 [15].</p> <p>e. Für den nicht adjustierten Vergleich einzelner Arme berücksichtigt der pU nur den Interventionsarm (LUM/IVA) der Studie.</p> <p>f. Die Studie ist Gegenstand des Addendums zum Auftrag A21-03 [16] (Addendum zur Nutzenbewertung zum Auftrag A20-77 [17]).</p> <p>g. Die Studie ist mit einer randomisierten Behandlungsphase über 4 Wochen für eine Übertragung von Ergebnissen im Rahmen der Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe auch Nutzenbewertung zum Auftrag A20-77 [17]).</p> <p>h. Die Studie ist Gegenstand der Nutzenbewertung zu den Aufträgen A22-15 / A22-21 [12,13].</p>						

Tabelle 5: Vom pU in ergänzende Auswertungen eingeschlossene / in der Argumentation aufgeführte Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Design	Behandlungsdauer	Interventionen	Zeitraum der Durchführung	Mutationstyp	Altersgruppe
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; LUM: Lumacaftor; MF: Minimalfunktion; N: Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZ: Tezacaftor						

Verwertbarkeit der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung insgesamt nicht verwertbar. Für die vom pU primär für seine Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Studie VX18-445-106 ist dies dadurch bedingt, dass es sich um eine 1-armige Studie handelt, die keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Für die vom pU in Modul 4 B des Dossiers ergänzend vorgelegten Auswertungen zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dies insbesondere dadurch bedingt, dass die Auswertungen inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Für die verschiedenen Auswertungen legt der pU jeweils keine vollständige Aufarbeitung aller relevanten Informationen zu den potenziell relevanten Studien vor. Darüber hinaus berücksichtigt er in den Auswertungen jeweils nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Für die Einschätzung der Relevanz der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung ist jedoch die Aufarbeitung aller verfügbaren, für die Einschätzung notwendigen Studiendaten erforderlich. Für den mutationsübergreifenden Ansatz legt der pU keine Daten vor, die eine Übertragung von Effekten (Intervention vs. Vergleichstherapie) über unterschiedliche Mutationstypen stützen. Insgesamt werden die ergänzend vorgelegten Auswertungen auf Basis der Aufbereitung des pU daher als für die Nutzenbewertung nicht geeignet eingeschätzt.

Details zur Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen sind nachfolgend näher erläutert.

1-armige Studie zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet

Bei der Studie VX18-445-106 handelt es sich um eine 1-armige, offene Studie zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen. Die Studiendurchführung erfolgte in 2 Teilen (Part A und B), die sich bezüglich der Behandlungsdauer unterschieden (Part A: 15 Tage; Part B: 24 Wochen). Für seine Nutzenbewertung zieht der pU Ergebnisse aus dem Teil B der Studie zur Teilpopulation der Kinder heran, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Bei der 1-armigen Studie VX19-445-107 handelt es sich um eine noch laufende Verlängerungsstudie zur Studie VX18-445-106. Der pU stellt ergänzend Ergebnisse einer Interimsanalyse zu Woche 24

dieser Verlängerungsstudie dar (entspricht insgesamt Behandlungswoche 48), die sich auf die gesamte Studienpopulation unabhängig vom Mutationstyp beziehen.

Die 1-armige Studie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 sind für die Ableitung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Vom pU ergänzend vorgelegte Auswertungen zur Ableitung des Zusatznutzens sind inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet

Wie oben beschrieben legt der pU zu den ergänzend vorgelegten Auswertungen jeweils keine vollständigen Informationen zu den potenziell relevanten Studien vor und berücksichtigt nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Für die Einschätzung der Relevanz der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung ist jedoch die Aufarbeitung aller verfügbaren, für die Einschätzung notwendigen Daten erforderlich.

Der pU legt unvollständige und unzureichend aufgearbeitete Angaben zur Vergleichbarkeit der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Ergebnisse vor. Eine vergleichende Gegenüberstellung von Patientencharakteristika und Ergebnissen der unterschiedlichen Studien ist dabei jedoch insbesondere für die Einschätzung der Relevanz des nicht adjustierten indirekten Vergleichs einzelner Arme ohne Brückenkomparator sowie der Übertragung von Ergebnissen von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung notwendig. Dies ist erforderlich, um potenzielle Confounder, d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit einen Behandlungseffekt verfälschen können, adäquat diskutieren und berücksichtigen zu können. Mögliche Confounder können dabei beispielsweise Alter, Geschlecht, Herkunft, Zeitraum der Studiendurchführung, Krankheitsschwere, Anzahl der pulmonalen Exazerbationen vor Studienbeginn oder Vor- und Begleitbehandlung sein. Auf Basis der vom pU vorgelegten, unvollständigen und unzureichend aufgearbeiteten Angaben lässt sich nicht beurteilen, inwiefern die Ergebnisse der vorgelegten Auswertungen durch mögliche Confounder beeinflusst werden.

Darüber hinaus berücksichtigt der pU in den ergänzend vorgelegten Auswertungen jeweils nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Die nachfolgende Tabelle 6 gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, die vom pU in den Auswertungen berücksichtigt werden. Patientenrelevante Endpunkte, die in den jeweils relevanten Studien grundsätzlich erhoben wurden, die der pU in Modul 4 B des Dossiers in seinen Auswertungen jedoch nicht berücksichtigt, sind mit „nein“ ausgewiesen. Patientenrelevante Endpunkte, für die der pU (teilweise) Ergebnisse in den Auswertungen berücksichtigt, sind mit „ja“ ausgewiesen.

Tabelle 6: In ergänzenden Auswertungen des pU berücksichtigte Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Endpunkt	nicht adjustierter indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkompator	Übertragung von Ergebnissen älterer Patientinnen und Patienten (≥ 12 Jahre) auf die Zielpopulation (6- bis 11 Jahre) ^a	mutations-übergreifender adjustierter indirekter Vergleich (Placebo als Brückenkompator)
Mortalität			
Gesamtmortalität	nein	nein	nein
Morbidität			
pulmonale Exazerbationen			
Definition 1 ^b	nein ^c	_d	_d
Definition 2 ^c (UEs)	nein	nein	ja
Definition 2 ^c (SUEs)	nein	nein	nein
CFQ-R: Domäne Atmungssystem	ja ^f	nein	ja ^{f, g}
CFQ-R: weitere Domänen zur Symptomatik	nein	nein	nein
gesundheitsbezogene Lebensqualität			
CFQ-R: Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	nein	nein	nein
Nebenwirkungen			
UEs	nein	nein	ja
SUEs	nein	nein	ja
Abbruch wegen UEs	nein	nein	ja
<p>a. Der pU stellt lediglich die Ergebnisse der 1-armigen Studie VX18-445-106 (6–11 Jahre) dar und argumentiert, dass die Voraussetzungen für eine Übertragung von Ergebnissen von der RCT VX18-445-109 (≥ 12 Jahre) grundsätzlich gegeben und die Ergebnisse hinreichend ähnlich seien. Eine Aufarbeitung der Ergebnisse legt der pU nicht vor.</p> <p>b. Es mussten mindestens vier vorab definierte Symptome / Anzeichen auftreten, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie erforderlich machten (z. B. Veränderung des Sputums, neuer / verstärkter Bluthusten, verstärkte Dyspnoe, Fieber $> 38^\circ\text{C}$). Für diese Definition legt der pU im Dossier sowohl Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen als auch zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen vor.</p> <p>c. Der pU legt lediglich eine deskriptive Gegenüberstellung der Anzahl der pulmonalen Exazerbationen für die Studie VX18-445-106 (IVA/TEZ/ELX + IVA) im Vergleich zur Studie VX14-809-109 (LUM/IVA) ohne Effektschätzung vor. In den Studien VX13-809-011 (LUM/IVA) und VX15-661-113 (TEZ/IVA + IVA) wurde der Endpunkt in dieser Operationalisierung (Definition 1) nicht erhoben.</p> <p>d. der Endpunkt wurde in dieser Definition nicht in allen Studien erhoben</p> <p>e. Erhoben über die Auswertung des PT „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“.</p> <p>f. stetige Auswertungen (MMRM-Methode)</p> <p>g. Zusätzlich zu stetigen Auswertungen legt der pU Responderanalysen zu einer MID von 4 Punkten vor. Auswertungen zum Responsekriterium ≥ 15 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) legt der pU nicht vor.</p> <p>CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; LUM: Lumacaftor; MID: minimal important Difference; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Für den nicht adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator berücksichtigt der pU ausschließlich einzelne ausgewählte Endpunkte der Kategorie Morbidität. Eine Aufarbeitung der Ergebnisse für die Übertragung von Ergebnissen älterer Patientinnen und Patienten (≥ 12 Jahre) auf die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet fehlt vollständig. Auch für den mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich, der unabhängig von der Vollständigkeit der vorgelegten Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht verwertbar ist, legt der pU keine vollständigen Ergebnisse vor. Insbesondere fehlen dabei vollständige Auswertungen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die auf Basis von Erhebungen des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) in den Studien möglich gewesen wären.

Details zur unzureichenden Aufbereitung der Daten sowie ggf. weitere Aspekte, die eine Verwertbarkeit der Daten im Rahmen der Nutzenbewertung verhindern, werden nachfolgend getrennt für die verschiedenen vom pU ergänzend vorgelegten Auswertungen erläutert.

nicht adjustierter indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis von 1-armigen Studien wäre nur im Falle von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Hierfür wäre allerdings eine vollständige Aufbereitung und Diskussion der Daten aus den 1-armigen Studien zur Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig (zur Erläuterung siehe oben). In Modul 4 B des Dossiers legt der pU jedoch keine vollständige Aufarbeitung aller relevanten Informationen zu den potenziell relevanten Studien vor. So sind beispielsweise die Patientencharakteristika einschließlich der Angaben zur Vor- und Begleittherapie für die potenziell relevanten Studien unzureichend aufbereitet. Umfassende Informationen legt der pU hier nur für die 1-armige Studie VX18-445-106 zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vor. Für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (VX15-661-113, VX13-809-011 und VX14-809-109) beschränkt er sich auf die seiner Auffassung nach „wichtigsten Parameter zur Demografie und den Baselinecharakteristika“ (siehe Modul 4 B, Abschnitt 4.3.2.3.2.1, Tabelle 4-47) und geht von einer Vergleichbarkeit der Studienpopulationen aus. Eine Diskussion möglicher Confounder nimmt der pU nicht vor. Dabei wird bereits bei oberflächlicher Betrachtung der 1-armigen Studien deutlich, dass es Unterschiede, beispielsweise hinsichtlich des Zeitraums der Studiendurchführung, gibt (siehe Tabelle 5). Daraus können sich Unterschiede hinsichtlich der Vorbehandlung (z. B. mit CFTR-Modulatoren) ergeben, was mit einem unterschiedlichen Basisrisiko für das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen einhergehen könnte. Der Einfluss dieser und weiterer möglicher Confounder ist aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung der Studiendaten im Dossier nicht beurteilbar.

Ein weiterer Aspekt der unzureichenden Aufarbeitung der Daten bezieht sich auf die vom pU vorgelegte Studie VX15-661-113. In seine Auswertungen schließt der pU aus dieser Studie die gesamte Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ein, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (N = 61). In der Dossierbewertung zum Auftrag A20-107 wurde jedoch bereits darauf hingewiesen, dass 18 der 61 Patientinnen und Patienten (29,5 %) in der

Studie nicht zulassungskonform behandelt wurden und unterdosiert waren [14]. Entsprechend wäre eine Aufbereitung der Daten zu den zulassungskonform behandelten Patientinnen und Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung notwendig und dem pU möglich gewesen.

Zudem legt der pU nur für die beiden patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität pulmonale Exazerbationen sowie die Domäne Atmungssystem des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) Ergebnisse vor (siehe Tabelle 6). Eine Aufbereitung der Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den UEs fehlt komplett.

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen legt der pU nur Ergebnisse für die Studien VX18-445-106 und VX14-809-109 vor, und begründet dies damit, dass die pulmonalen Exazerbationen nur in diesen beiden Studien als Morbiditätsendpunkt erhoben wurden. Zwar zeigt sich hier ein numerischer Unterschied zwischen diesen beiden Studien zum Vorteil der Intervention (siehe Modul 4 B, Tabelle 4-82), allerdings nimmt der pU hier lediglich eine deskriptive Gegenüberstellung der Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis ohne eine Diskussion und Berücksichtigung potenzieller Confounder vor. Der pU liefert zu diesem Endpunkt keine Ergebnisse zu einer über alle Studien hinweg vergleichbaren Operationalisierung. Hier wäre jedoch eine Auswertung des bevorzugten Begriffs (PT) „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ auf Basis der unerwünschten Ereignisse (UEs) und schwerwiegenden UEs (SUEs) über alle 1-armigen Studien möglich gewesen, da Ergebnisse zu dieser Operationalisierung für alle Studien verfügbar wären.

Insgesamt ist der Ansatz des pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator für die Nutzenbewertung durchzuführen, aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren zwar nachvollziehbar. Jedoch wird der nicht adjustierte Vergleich einzelner Arme auf Basis der Aufbereitung des pU für die Nutzenbewertung als nicht geeignet eingeschätzt.

Übertragung von Ergebnissen älterer Patientinnen und Patienten (≥ 12 Jahre) auf die Zielpopulation (6 bis 11 Jahre)

Aus Sicht des pU können die Ergebnisse zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/-Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere aus der Studie VX18-445-109 (Gegenstand des Addendums zum Auftrag A21-03 [16]) auf die Altersgruppe der vorliegenden Nutzenbewertung übertragen und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Basierend auf dieser Studie hat der G-BA für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet [18]. Der pU begründet die Übertragbarkeit mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus, dem Erscheinungsbild der Erkrankung und hinreichend ähnlichen Ergebnissen zwischen den Patientinnen und Patienten der unterschiedlichen Altersgruppen. Eine Aufarbeitung der für die Übertragung der Ergebnisse relevanten Daten liefert der pU jedoch nicht (siehe Tabelle 6). Eine vergleichende

Gegenüberstellung der Studiendaten wäre für den pU jedoch möglich gewesen, da für beide Altersgruppen sowohl zur Intervention und als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Daten aus von ihm durchgeführten Studien vorliegen (siehe Tabelle 5). Der pU legt allerdings keine entsprechende Aufarbeitung der Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika sowie der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten für die beiden Altersgruppen vor. Auch für diesen Ansatz wären zudem potenzielle Confounder, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse haben könnten, zu diskutieren und zu berücksichtigen.

In der vorliegenden Indikation wäre es darüber hinaus sinnvoll, das jüngste Altersstratum der Studie VX18-445-109 zu betrachten (12- bis 18-Jährige), da es sich bei der zystischen Fibrose um eine progrediente Erkrankung handelt und die Übertragbarkeit umso fraglicher erscheint, je größer der Altersunterschied zwischen der zu untersuchenden Population und der Population, von der übertragen werden soll, ist. Der pU erwähnt in seiner Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens allerdings ausschließlich Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie VX18-445-109.

Insgesamt ist der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren zwar nachvollziehbar. Jedoch wird dieser Ansatz auf Basis der Aufbereitung des pU als für die Nutzenbewertung nicht geeignet eingeschätzt.

mutationsübergreifender adjustierter indirekter Vergleich

Darüber hinaus legt der pU einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich unter Berücksichtigung der Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 über Placebo als Brückenkomparator vor (siehe Tabelle 5). In beiden Studien wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren eingeschlossen, die sich allerdings hinsichtlich ihrer Mutation unterschieden: Während die Kinder in der Studie VX14-809-109 homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren und damit der Zielpopulation entsprechen, wurden in die Studie VX19-445-116 Kinder eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation waren und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufwiesen.

Für die Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen argumentiert der pU im Dossier primär qualitativ über das Wirkprinzip der Intervention. Der pU führt in seiner Diskussion der Übertragbarkeit des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen an, dass die Wirkung der Therapie von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf dem Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation basiere und weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem 2. Allel des CFTR-Gens sei. Er argumentiert, dass Studienergebnisse für Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel als „konservative Schätzung“ auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation übertragen werden könnten, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels der MF-Mutation durch die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor nicht beeinflusst würde. Aufgrund der

F508del-CFTR abhängigen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor sei nicht davon auszugehen, dass der Effekt von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Kindern mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel stärker ist als bei solchen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Darüber hinaus verweist der pU auf die breite Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor für alle Patientinnen und Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation, klinische Studien zur Intervention für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und die Einschätzung klinischer Experten.

Der pU legt keine Daten für die in der vorliegenden Datensituation für eine Übertragung relevanten Patientinnen und Patienten vor, die eine Übertragung von Effekten (Intervention vs. Vergleichstherapie) über unterschiedliche Mutationstypen stützen. Folglich ist eine Übertragung von Studienergebnissen von Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen, auf die Patientengruppe der vorliegenden Fragestellung auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen nicht möglich. Unabhängig davon legt der pU auch zum mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich im Dossier keine vollständige Aufarbeitung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor (siehe Tabelle 6).

Zusammenfassung

Insgesamt sind die vom pU im Dossier vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor abzuleiten. Dies ist zum einen dadurch bedingt, dass zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor für die Population der vorliegenden Fragestellung ausschließlich 1-armige Studien vorliegen, die keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zum anderen sind die vom pU ergänzend vorgelegten Auswertungen zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Für die verschiedenen Auswertungen legt der pU jeweils keine vollständige Aufarbeitung aller relevanten Informationen zu den potenziell relevanten Studien vor. Darüber hinaus berücksichtigt er in den Auswertungen jeweils nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Eine adäquate Bewertung der Relevanz der ergänzend vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung sowie der Ergebnisse ist auf Basis der vom pU vorgelegten Daten daher nicht möglich. Für den mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich legt der pU keine Daten vor, die eine Übertragung von Effekten (Intervention vs. Vergleichstherapie) über unterschiedliche Mutationstypen stützen. Insgesamt sind die vom pU ergänzend vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung daher nicht verwertbar.

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 im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen

sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein 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 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Ergebnis der Nutzenbewertung gilt gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Daten der 1-armigen Studie VX18-445-106 und der Verlängerungsstudie VX19-445-107 sowie den ergänzend vorgelegten Auswertungen insgesamt einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen 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 vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert er korrekt gemäß den Fachinformationen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [19] bzw Ivacaftor [20]. Demnach wird Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor angewendet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

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 8):

Tabelle 8: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Register ^a im Alter von 6 bis 11 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2020, davon	903
	mit einer Genotypisierung, davon	899
	mit einer homozygoten F508del-Mutation, davon	397
2	GKV-Zielpopulation (Anteil: 88,14 %)	350

a. Deutsches Mukoviszidose-Register
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Stichtag 12.07.2021, Berichtsjahr 2020) [21] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird angegeben, dass 903 lebende Patientinnen und Patienten im Jahr 2020 mit zystischer Fibrose im Register mit

Verlaufsdaten im Alter von 6 bis 11 Jahren identifiziert wurden. Davon ist eine Anzahl von 899 genotypisiert [21]. Davon wiederum hat eine Anzahl von 379 eine homozygote F508del-Mutation [21].

Schritt 2: GKV-Zielpopulation

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 88,14 % [22,23] berechnet der pU 350 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren in der GKV-Zielpopulation, die eine homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 350 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 zieht die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus einem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [21]. Für das Berichtsjahr 2020 umfasst das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers 6648 Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [24]. 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 [25]. Zwar liegt im Berichtsband 2020 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) [26] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen [27].

Aus den Dossierbewertungen zu Tezacaftor/Ivacaftor mit Ivacaftor aus dem Jahr 2021 [14,28] zum gleichen Anwendungsgebiet lässt sich überdies eine Anzahl von 467 Patientinnen und Patienten mit gleicher Altersbeschränkung in der GKV-Zielpopulation ableiten. Die damalige Herleitung beruhte ausschließlich auf Angaben des Berichtsbands des Deutschen Mukoviszidose-Registers.

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. Für 2022 bis 2026 geht er von einer leicht steigenden Prävalenz aus. Dies basiert laut pU auf einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 3,9 % (259 Patientinnen und Patienten entsprechend). Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf

Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2015 bis 2020 im Deutschen Mukoviszidose-Register [24,29-31] 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 9 in Verbindung mit Tabelle 10.

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.

Die Angaben zu den Kosten im Abschnitt 3.2 und Abschnitt 4.4 gelten gleichermaßen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor [19] sowie für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [20].

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Lumacaftor/Ivacaftor [32] oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor [33].

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [19,20,32,33].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sowie die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [19,20,32,33].

Gemäß Fachinformationen [19,20] sind für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg morgens 2 Tabletten mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor und abends 1 Tablette mit 75 mg Ivacaftor zu verabreichen. Bei einem Körpergewicht von ≥ 30 kg sind morgens 2 Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor und abends 1 Tablette mit 150 mg Ivacaftor zu verabreichen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg / 50 mg / 100 mg und Ivacaftor (75 mg / Tablette und 150 mg / Tablette) sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2022 wieder. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 37,5 mg / 25 mg / 50 mg wurde zum

01.02.2022 erstmalig gelistet. Die Angaben des pU zu den Kosten entsprechen ebenfalls der Lauer-Taxe.

Für Ivacaftor mit 75 mg / Tablette und 150 mg / Tablette legt der pU jeweils die Packung zu je 28 Filmtabletten zugrunde. Für Ivacaftor 150 mg / Tablette ist eine etwas wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor betragen laut den Angaben des pU 239 532,81 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind für ein Körpergewicht < 30 kg pro Patientin bzw. Patient plausibel und liegen für ein Körpergewicht \geq 30 kg in plausibler Größenordnung, da der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 11 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für Lumacaftor/Ivacaftor sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind für ein Körpergewicht < 30 kg plausibel und liegen für ein Körpergewicht \geq 30 kg in einer plausiblen Größenordnung, da der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten neu auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor 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/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor wechseln. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß den Fachinformationen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [19] bzw. Ivacaftor [20] ergeben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Ivacaftor

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

Ivacaftor-Tabletten werden angewendet: im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei für beide Wirkstoffkombinationen Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Ergebnis der Nutzenbewertung gilt gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 10: 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
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	350	Die Angaben des pU stellen in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus den Dossierbewertungen zu TEZ/IVA mit IVA aus dem Jahr 2021 [14,28] zum gleichen Anwendungsgebiet lässt sich eine Anzahl von 467 Patientinnen und Patienten mit gleicher Altersbeschränkung in der GKV-Zielpopulation ableiten.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	156 562,19 + 82 970,63	–	–	239 532,81	Die Angaben des pU zu den Kosten von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA pro Patientin bzw. Patient sind für ein Körpergewicht < 30 kg plausibel und liegen für ein Körpergewicht ≥ 30 kg in plausibler Größenordnung, da der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von IVA zugrunde legt.
LUM/IVA		148 419,04	–	–	148 419,04	Die Angaben des pU zu den Kosten von LUM/IVA sind plausibel.
TEZ/IVA + IVA		65 035,44 + 82 970,63	–	–	148 006,07	Die Angaben des pU zu den Kosten von TEZ/IVA in Kombination mit IVA pro Patientin bzw. Patient sind für ein Körpergewicht < 30 kg plausibel und liegen für ein Körpergewicht ≥ 30 kg in einer plausiblen Größenordnung, da der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von IVA zugrunde legt.

a. Angaben des pU

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; IVA: Ivacaftor; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor; LUM/IVA: Lumacaftor/Ivacaftor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Die Angaben in der Tabelle 11 zu den Kosten gelten gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

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

„Die folgenden Angaben aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für IVA/TEZ/ELX gelten für alle Anwendungsgebiete.

4.1 Anwendungsgebiete

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

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 der SmPC).

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren sollen entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1-20 behandelt werden.

Tabelle 1-20: Dosierungsempfehlung für Patienten ab 6 Jahren

<i>Alter</i>	<i>Morgendosis</i>	<i>Abenddos</i>
<i>6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht < 30 kg</i>	<i>Zwei Tabletten mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor /25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor</i>	<i>Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor</i>
<i>6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg</i>	<i>Zwei Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor</i>	<i>Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor</i>
<i>≥ 12 Jahre</i>	<i>Zwei Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor</i>	<i>Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor</i>

Die Morgen- und Abenddos sollen zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddos 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 1-21 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

Tabelle 1-21: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

Mäßige CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4*
Morgendosis	Zwei IVA/TEZ/ELX Tabletten	Eine IVA Tablette	Zwei IVA/TEZ/ELX Tabletten	Eine IVA Tablette
Abenddosis[^]	Keine Dosis			
* Fortsetzung der Einnahme von zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten und einer IVA-Tablette an alternierenden Tagen.				
[^] Die Abenddosis mit der IVA-Tablette soll nicht eingenommen werden.				
Starke CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4[#]
Morgendosis	Zwei IVA/TEZ/ELX Tabletten	Keine Dosis	Keine Dosis	Zwei Tabletten IVA/TEZ/ELX
Abenddosis[^]	Keine Dosis			
[#] Fortsetzung der Einnahme von zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen.				
[^] Die Abenddosis mit der IVA-Tablette soll nicht eingenommen werden.				

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der SmPC).

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 Kaftrio 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 1-22).

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 Kaftrio behandelt werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 1-22) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Tabelle 1-22: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)*	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
Morgens	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.
Abends	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 der SmPC).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

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 der SmPC).

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.“

Ivacaftor

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

„Die folgenden Angaben aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für Ivacaftor (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) gelten für alle Anwendungsgebiete.

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 SmPC).*
- *im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 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/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).*

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 der SmPC). 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 1-20 erfolgen.

Tabelle 1-20: 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		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
6 bis < 12 Jahre, < 30 kg	Zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/Elexacaftor 50 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
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, ist der Patient anzuweisen, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt einzunehmen. 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 Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, ist zu raten, 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 1-21 zu den Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

Tabelle 1-21: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger 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		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg einmal täglich 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.
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		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/Elexacaftor 50 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	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 etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
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 Patientengruppen

Ältere 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 SmPC).

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 SmPC)

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 1-22 zu beachten.

Tabelle 1-22: Dosierungsempfehlungen 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. Bei Anwendung: eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 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. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	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. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
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. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	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 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg und einer Tablette Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.*
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	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.*
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.*
• Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der SmPC		

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern unter 4 Monaten als Monotherapie, in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 6 Jahren oder in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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 SmPC beschrieben.

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 enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC 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. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(12): 1522-1532. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202102-0509OC>.
4. ClinicalTrials.gov. NCT04183790 - Title: Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790>.
5. Walker S, Flume P, McNamara J et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019; 18(5): 708-713. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2019.06.009>.
6. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G et al. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(7): 912-920. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201608-1754OC>.
7. Ratjen F, Hug C, Marigowda G et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(7): 557-567. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30215-1](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30215-1).
8. Vertex Pharmaceuticals. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972>.
9. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8).

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2020 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/586/>.
11. Vertex Pharmaceuticals. A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/800/#nutzenbewertung>].
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/793/#nutzenbewertung>].
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tezacaftor/Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-107_tezacaftor-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-08_lumacaftor-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Addendum zum Auftrag A20-77 [online]. 2021 [Zugriff: 23.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-03_ivacaftor_addendum-zum-auftrag-a20-77_v1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-77_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0_final.pdf.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4710/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_BAnz.pdf.
19. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April. 2021.
20. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kalydeco 75 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: April [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527>.
21. STAT-UP Statistical Consulting Data Science. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex; Mutationen bei Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren [unveröffentlicht]. 2021.
22. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF21Bund_Juli 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Bevölkerungsstand zum 30.06.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
24. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
26. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose? [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.
27. 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: 03.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf.

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-109_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
29. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 30.11.2021]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf.
30. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 30.11.2021]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.
31. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 30.11.2021]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf.
32. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Orkambi 100 mg/125 mg/200 mg/125 mg Filmtabletten. Stand: November [online]. 2020 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020879>.
33. Vertex. Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten; Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 21.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategien
(ivacaftor OR VX-770) AND (tezacaftor OR VX-661) AND (elexacaftor OR VX-445)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

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

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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 Satz 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, TOF	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

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?