

**Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
(Kombination mit Ivacaftor; zystische
Fibrose, ≥ 2 Jahre, mindestens 1 Nicht-Klasse-
I-Mutation, inklusive Gating-Mutation,
exklusive F508del-Mutation)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar representing the dossier evaluation. It is composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the next 2 are dark blue, and the last 1 is a medium blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the first 15 squares.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-62

Version: 1.0

Stand: 30.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2063

DOI: 10.60584/A25-62

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahre, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive Gating-Mutation, exklusive F508del-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.05.2025

Interne Projektnummer

A25-62

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-62>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahre, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive Gating-Mutation, exklusive F508del-Mutation); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-62>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem / der Betroffenen und dem Mukoviszidose e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der / Die Betroffene sowie der Mukoviszidose e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Yvonne Zens

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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

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

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.

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, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). 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 Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.18

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.5
Tabelle 3: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.9
Tabelle 5: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2025 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 Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen.

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 ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt 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 Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Da der pU keine RCT zum direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Darüber identifiziert der pU zur Intervention die 1-armigen Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU keine Studie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor überträgt der pU die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo auf die vorliegende Fragestellung. Unterstützend berücksichtigt der pU die Ergebnisse der Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 sowie die 1-armige Verlängerungsstudie VX21-445-125 der RCT VX21-445-124. Die beiden letztgenannten Studien identifiziert der pU über seine Informationsbeschaffung in einem anderen Anwendungsgebiet (siehe Dossier zur Nutzenbewertung A25-61).

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung abzuleiten. Dies wird im Folgenden näher begründet.

Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens

Ziel des pU ist die Übertragung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor von anderen Patientengruppen auf die vorliegende Fragestellung. Die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens basiert dabei primär auf Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Studie VX21-445-124. In der Studie wurde Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie der zystischen Fibrose, verglichen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation – jedoch keine F508del- und keine Gating-Mutation – auf dem CFTR-Gen aufweisen. Der pU führt eine Übertragung des Zusatznutzens sowohl zwischen

Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersgruppen als auch zwischen Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Mutationstypen durch.

Für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren auf Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren verweist der pU auf eine aus seiner Sicht angemessene Vergleichbarkeit zwischen der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre und älteren Altersgruppen. Studienergebnisse zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren legt der pU nicht vor.

In seiner Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen berücksichtigt der pU unterstützend die 1-armigen Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. Der pU führt in Modul 4 B an, dass in den registerbasierten Studien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 eine mit der Studie VX21-445-124 vergleichbare Wirksamkeit über alle Mutationstypen hinweg gezeigt werden konnte, inklusive solcher, die nicht von der Studie VX21-445-124 abgedeckt wurden und inklusive häufiger Gating-Mutationen. Aus Sicht des pU wurde auch gezeigt, dass für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, deren Mutationen in in-vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten. Der pU führt ferner aus, dass die Daten aus dem Versorgungsalltag deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, Wachstums-/Gewichtsp Parameter, Schweißchlorid-Konzentration und pulmonalen Exazerbationen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren, inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor, zeigen. Dies wiederum weist auf die Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor hin. Die Verlängerungsstudie VX21-445-125 zeigt laut pU zudem, dass die in der Studie VX21-445-124 beschriebenen Effekte über 72 Wochen anhielten.

Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich

Bei der vom pU primär für seine Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo, jeweils zuzüglich einer Basistherapie in beiden Studienarmen. Unabhängig davon, dass die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation in Bezug auf die untersuchten Mutationen nicht der vorliegenden Fragestellung entspricht (mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation), wurde in der Studie VX21-445-124 im Vergleichsarm nicht Ivacaftor als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie VX21-445-124 ist somit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer

Fibrose mit mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation abzuleiten.

Bei den für die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen unterstützend herangezogenen Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, BURGEL 2024 und CROMWELL 2024 sowie der Verlängerungsstudie VX21-445-125 handelt es sich jeweils um 1-armige Studien, die keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Einen reinen Vorher-Nachher-Vergleich der Ergebnisse unter Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren, inklusive Ivacaftor, als hinreichenden Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor anzusehen, ist nicht sachgerecht.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, 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 ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor genannt) im Vergleich mit Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen.

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/Elxacaftor + Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Der pU gibt zudem an, dass den Patientinnen und Patienten zusätzlich, sofern indiziert, eine symptomatische Therapie sowohl mit medikamentösen, symptomatischen Therapien als auch nicht medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden sollte. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor 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 für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) den Einschlusskriterien des pU. Davon abweichend definiert der pU für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Mindeststudiendauer. Für die vorliegende Bewertung bleibt diese Abweichung ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt (zu Erläuterung siehe Kapitel I 3).

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Stand zum 06.03.2025)
- bibliografische Recherchen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 28.02.2025)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 28.02.2025)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 11.03.2025)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 28.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 19.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Da der pU keine RCT zum direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Darüber identifiziert der pU zur Intervention die 1-armigen Beobachtungsstudien VX22-CFD-016 [2], HEOR-23-445-014 [2], Burgel 2024 [3] und Cromwell 2024 [4]. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU keine Studie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor überträgt der pU die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo [5] auf die vorliegende Fragestellung. In die

Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation – jedoch keine F508del- und keine Gating-Mutation – auf dem CFTR-Gen aufweisen (siehe unten). Unterstützend berücksichtigt der pU die Ergebnisse der Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 sowie die 1-armige Verlängerungsstudie VX21-445-125 [6] der RCT VX21-445-124. Die beiden letztgenannten Studien identifiziert der pU über seine Informationsbeschaffung in einem anderen Anwendungsgebiet (siehe Dossier zur Nutzenbewertung A25-61 [7]).

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie für die vorliegende Fragestellung abzuleiten. Dies wird im Folgenden näher begründet.

Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens

Ziel des pU ist die Übertragung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor von anderen Patientengruppen auf die vorliegende Fragestellung. Die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens basiert dabei primär auf Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Studie VX21-445-124. Eine detaillierte Beschreibung der Studie VX21-445-124 findet sich in der Dossierbewertung A25-61 [7]. In der Studie wurde Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie der zystischen Fibrose, verglichen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation auf dem CFTR-Gen aufweisen. Geeignet waren dabei Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 der folgenden Mutationen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, L997F, R1066H, D1152H, G85E, R347P, L1077P, M1101K. Auf keinem der beiden Allele durfte eine F508del-Mutation oder eine Gating-Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) vorliegen. Der pU führt eine Übertragung des Zusatznutzens sowohl zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersgruppen als auch zwischen Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Mutationstypen durch. Beide Herangehensweisen sind nachfolgend näher erläutert.

Für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren auf Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren verweist der pU unter Bezugnahme auf den Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zum Anwendungsgebiet Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose mit mindestens 1 F508del-Mutation im CFTR-Gen [8] auf eine aus seiner Sicht angemessene Vergleichbarkeit zwischen der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre und älteren Altersgruppen. So lägen eine vergleichbare Pathophysiologie sowie konsistente pharmakokinetische Exposition zwischen Patientinnen und Patienten der unterschiedlichen Altersgruppen vor. Weiterhin unterscheide

sich der Wirkmechanismus nicht in verschiedenen Altersgruppen. Zudem gehe die EMA im Bewertungsbericht zum Anwendungsgebiet Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose mit mindestens 1 F508del-Mutation im CFTR-Gen [8] von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor in verschiedenen Altersgruppen aus. Gemäß pU war die vergleichbare pharmakokinetische Exposition und der gemeinsame zugrunde liegende Krankheitsprozess auch für die Bewertung der EMA zum vorliegenden Anwendungsgebiet entscheidend [9]. Studienergebnisse zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren legt der pU nicht vor.

In seiner Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen berücksichtigt der pU unterstützend die 1-armigen Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. Bei den Studien VX22-CFD-016 und Cromwell 2024 handelt es sich jeweils um retrospektive Beobachtungsstudien basierend auf Daten des US-amerikanischen Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. In der Studie HEOR-23-445-014 wurden Daten retrospektiv aus dem UK Cystic Fibrosis Registry analysiert. Betrachtet wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die keine F508del-Mutation aufweisen durften. Die Studie Burgel 2024 ist eine von der französischen Arzneimittelbehörde ins Leben gerufene prospektive Beobachtungsstudie, in der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, eingeschlossen wurden. In den Beobachtungsstudien wurden Patientinnen und Patienten mit insgesamt 115 Nicht-Klasse-I-Mutationen, darunter 9 der 10 Gating-Mutationen, betrachtet.

Für die Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen führt der pU in Modul 4 B an, dass in den registerbasierten Studien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 eine mit der Studie VX21-445-124 vergleichbare Wirksamkeit über alle Mutationstypen hinweg gezeigt werden konnte, inklusive solcher, die nicht von der Studie VX21-445-124 abgedeckt wurden und inklusive häufiger Gating-Mutationen. Aus Sicht des pU wurde auch gezeigt, dass für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, deren Mutationen in in-vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten. Der pU führt ferner aus, dass die Daten aus dem Versorgungsalltag deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, Wachstums-/Gewichtsparemeter, Schweißchlorid-Konzentration und pulmonalen Exazerbationen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren, inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor, zeigen. Dies wiederum weise auf die Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor hin. Die Verlängerungsstudie VX21-445-125 zeigt laut pU zudem, dass die in der Studie VX21-445-124 beschriebenen Effekte über 72 Wochen anhielten. Ergebnisse aus der Studie VX21-445-125 stellt der pU in Modul 4 B nicht dar.

Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich

Bei der vom pU primär für seine Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich, wie oben beschrieben, um eine RCT zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo, jeweils zuzüglich einer Basistherapie in beiden Studienarmen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation sowie mindestens 1 der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufwiesen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, L997F, R1066H, D1152H, G85E, R347P, L1077P, M1101K. Unabhängig davon, dass die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation in Bezug auf die untersuchten Mutationen nicht der vorliegenden Fragestellung (mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation) entspricht, wurde in der Studie VX21-445-124 im Vergleichsarm nicht Ivacaftor als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie VX21-445-124 ist somit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation abzuleiten.

Bei den für die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen unterstützend herangezogenen Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, BURGEL 2024 und CROMWELL 2024 sowie der Verlängerungsstudie VX21-445-125 handelt es sich jeweils um 1-armige Studien, die keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Einen reinen Vorher-Nachher-Vergleich der Ergebnisse unter Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren, inklusive Ivacaftor, als hinreichenden Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor anzusehen, ist nicht sachgerecht.

Da insgesamt keine Daten vorliegen, die geeignet sind, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, wird auf eine weitere Kommentierung der vom pU vorgenommenen Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Altersgruppen sowie zwischen unterschiedlichen Mutationstypen verzichtet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Dieser überträgt die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 mit Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation – jedoch keine F508del- und keine Gating-Mutation – auf dem CFTR-Gen aufweisen, unter ergänzender Berücksichtigung 1-armiger Daten auf das vorliegende Anwendungsgebiet und leitet hieraus einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor (Kaftrio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1216/#dossier>].
3. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med* 2024; 12(11): 888-900. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00208-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00208-X).
4. Cromwell EA, Ostrenga JS, Sanders DB et al. Impact of the expanded label for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the USA. *Eur Respir J* 2024; 64(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.01146-2024>.
5. Vertex Pharmaceuticals. Evaluation of Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Cystic Fibrosis Subjects Without an F508del Mutation [online]. 2024 [Zugriff: 10.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274269?cond=Cystic%20Fibrosis&term=VX21-445-124&rank=1>.
6. Vertex Pharmaceuticals. Study to Evaluate Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) Long-term Safety and Efficacy in Subjects Without F508del [online]. 2025 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05331183>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahre, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive F508del- und Gating-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a25-61.html>].
8. European Medicines Agency. Kaftrio; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. European Medicines Agency. Kalydeco, Kaftrio; CHMP extension of indication variation assessment report [unveröffentlicht]. 2025.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(Ivacaftor OR VX-770) AND (Tezacaftor OR VX-661) AND (Elexacaftor OR VX-445)[Intervention/treatment]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(Ivacaftor* OR VX-770 OR (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. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
Elexacaftor, VX-445, VX445

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die folgenden Angaben aus der SmPC für Kaftrio gelten für alle Anwendungsgebiete.“

Anwendungsgebiete

Kaftrio-Granulat wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC).

Kaftrio-Tabletten werden angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC).

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, sollte das Vorliegen von mindestens einer auf Kaftrio ansprechenden Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Es gibt nur wenige Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 5 der SmPC aufgeführt sind und auf Kaftrio ansprechen könnten. Bei solchen Patienten kann die Anwendung von Kaftrio in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt.

Dosierung

Patienten ab 2 Jahren sollten entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1-17 behandelt werden.

Tabelle 1-17: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren

Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddos
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor/ 80 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor
	≥ 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor
6 bis unter 12 Jahre	<30 kg	Zwei Tabletten mit 37,5 mg Ivacaftor/ 25 mg Tezacaftor/ 50 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor
	≥ 30 kg	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor
Über 12 Jahre	-	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren oder starken CYP3A-Inhibitoren ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 2 der SmPC zu reduzieren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patientinnen und 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 Kafrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3 der SmPC).

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

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht mit Kaftrio behandelt werden.

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

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 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Kinder von 2 bis unter 6 Jahren:

Zum Einnehmen. Der gesamte Inhalt jedes Granulatbeutels sollte mit einem Teelöffel (5 ml) altersgerechter weicher Nahrung oder Flüssigkeit vermischt und die Mischung vollständig verzehrt werden. Die Nahrung oder Flüssigkeit sollte maximal Raumtemperatur haben. Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nach dem Mischen ist das Arzneimittel nachweislich eine Stunde lang stabil und sollte daher während dieses Zeitraums eingenommen werden. Einige Beispiele für weiche Nahrungsmittel oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst oder Gemüse, Joghurt, Wasser, Milch oder Saft. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine Zwischenmahlzeit sollte unmittelbar vor oder nach der Einnahme eingenommen werden.

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

Patienten ab 6 Jahren:

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.

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

Gegenanzeigen

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer	II.9
II 2.2 Verbrauch.....	II.9
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.10
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.10
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.11
II 2.7 Versorgungsanteile	II.12
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.13
II 4 Literatur	II.14
II Anhang A Listen der Mutationen	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.11
Tabelle 4: Liste der 17 Mutationen der Gruppe A	II.16
Tabelle 5: Liste der 10 Mutationen der Gruppe B	II.16

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

In früheren Verfahren zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wurden alle F508del-Mutationen bereits bewertet. Patientinnen und Patienten, die keine F508del-Mutationen aber eine Mutation der Klassen II bis VI aufweisen, wurden von der Bewertung dieser Anwendungsgebiete noch nicht erfasst. Von diesen Patientinnen und Patienten sind diejenigen mit Gating-Mutation unter Berücksichtigung der in der Fachinformation [1,2] angegebenen Altersbeschränkung (ab 2 Jahren) Gegenstand der vorliegenden Bewertung. In Übereinstimmung damit charakterisiert der pU die Zielpopulation korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor angewendet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an kausalen Therapien, welche die CFTR-Funktion und damit das klinische Ansprechen verbessern sowie die Morbiditätslast verringern.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	–	99
2	GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2023	87,62	87
3	Extrapolation auf das Jahr 2025	–	93
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Stichtag 21.02.2025, Berichtsjahr 2023) [3] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird angegeben, dass 6964 lebende Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter ab 2 Jahren mit Verlaufsdaten und Zustimmung zur Datenweitergabe im Jahr 2023 identifiziert wurden. Davon war eine Anzahl von 6953 (99,84 %) genotypisiert. Basierend auf dem Ergebnisbericht [3] ermittelt der pU Patientenzahlen nach den von ihm angefragten Mutationsgruppen und berücksichtigt hierfür die Auszählungsergebnisse der Mutationsgruppen A (17 Mutationen) und B (10 Mutationen) (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5 in II Anhang A). Unter Berücksichtigung derjenigen Patientinnen und Patienten mit einer Gating-Mutation auf dem 2. Allel ist im Ergebnisbericht [3] eine Anzahl von 19 Patientinnen und Patienten mit einer Mutation der Gruppe A angegeben. 80 Patientinnen und Patienten wiesen eine Mutation der Gruppe B auf. Die Auswertung folgte dabei einer hierarchischen Zählung, sodass jede Person nur 1-mal in die Analyse einging.

Der pU summiert die Patientenzahlen aus den Gruppen A und B und gibt somit eine Anzahl von 99 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren an, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.

Schritt 2: GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2023

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 87,62 % [4,5] berechnet der pU eine Anzahl von 87 GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2023.

Schritt 3: Extrapolation auf das Jahr 2025

Um die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vom Jahr 2023 auf das Jahr 2025 zu extrapolieren, nimmt der pU eine lineare Regression vor. Diese basiert auf den Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2017 bis 2023 im Deutschen Mukoviszidose-Register [6-12].

Hieraus leitet der pU eine jährliche Steigerung der Zahl der insgesamt im Register erfassten Betroffenen um etwa 172 ab (2,4 % Steigung bzw. 3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entsprechend unter Anwendung eines Aufrundens auf ganze Patientenzahlen). Bezogen auf das Jahr 2025 gibt der pU somit eine Anzahl von 93 (= 87 + 3 + 3) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 93 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Der maßgebliche Grund für die Unterschätzung ist jedoch, dass das methodische Vorgehen bezüglich des Gesamtkollektivs nicht adäquat ist: Der pU zieht die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus einem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [3]. Für das Berichtsjahr 2023 umfasst das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers 7181 Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [8]. 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 Sozialgesetzbuch (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 [13]. Zwar liegt im Berichtsband 2023 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist bereits in Verfahren aus dem Jahr 2020 [14] gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) von einer Anzahl von bis zu 8000 und inzwischen mehr als 8000 [15] Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine

Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 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 die Jahre 2026 bis 2030 geht er von einer leicht steigenden Prävalenz aus. Dies basiert auf einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register erfassten Betroffenen um etwa 2,4 %. Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2017 bis 2023 im Deutschen Mukoviszidose-Register [6-12] ermittelt hat.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	93	Die vom pU angegebene Patientenzahl stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Der maßgebliche Grund ist, dass sie sich auf Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Deutschen Mukoviszidose-Register bezieht und ohne diese Einschränkung von einer höheren Patientenzahl auszugehen ist.
a. Angabe des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEZ: Tezacaftor			

II 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sowie für Ivacaftor als Monotherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [1,2,16,17].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sowie für Ivacaftor als Monotherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [1,2,16,17].

Gemäß der Fachinformation von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [2] sind für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg morgens 1 Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/40 mg Tezacaftor/80 mg Elexacaftor und abends 1 Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor zu verabreichen. Bei einem Körpergewicht von ≥ 14 kg und einem Alter von 2 bis 5 Jahren sind morgens 1 Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor und abends 1 Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor zu verabreichen.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg sind gemäß Fachinformation [1] morgens 2 Tabletten mit 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 und / oder einem Alter ab 12 Jahren sind morgens 2 Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor und abends 1 Tablette mit 150 mg Ivacaftor zu verabreichen.

Ivacaftor als Monotherapie ist gemäß Fachinformation [17] für Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 7 kg bis < 14 kg 2-mal täglich als 1 Beutel Granulat in einer Dosierung von 50 mg im Abstand von 12 Stunden zu verabreichen. Für Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg ist 2-mal täglich 1 Beutel mit 75 mg Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden zu verabreichen. In einem Alter von ≥ 6 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 25 kg ist gemäß Fachinformation 2-mal täglich 1 Tablette mit 150 mg Ivacaftor einzunehmen [16].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2025 wieder. Dies gilt auch für die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor als Kombinationspartner in der Darreichungsform 59,5 mg Granulat und 75 mg Tablette. Dagegen steht für die Angaben des pU für Ivacaftor (75 mg Granulat und 150 mg Tabletten) als Kombinationspartner jeweils eine etwas wirtschaftlichere Packungsgröße (56 Stück) als die vom pU herangezogene (28 Stück) zur Verfügung.

Für Ivacaftor als Monotherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben die Angaben des pU korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor betragen laut den Angaben des pU 196 826,25 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg und Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg plausibel. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg und Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg sowie Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren legt der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für diese Patientengruppen liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie betragen laut den Angaben des pU 144 102,00 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen 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
Zu bewertende Therapie						
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	124 718,94 + 72 107,31	0	0	196 826,25	Die Angaben des pU sind für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg und Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg plausibel. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg und Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg sowie Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren liegen die angegebenen Jahrestherapiekosten in einer plausiblen Größenordnung, obwohl der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von IVA zugrunde legt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
IVA	siehe oben	144 102,00	0	0	144 102,00	Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angaben des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEZ: Tezacaftor						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor. Er geht davon aus, dass neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) eingestellt oder Patientinnen und Patienten von Ivacaftor langfristig darauf umgestellt werden.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)

Der Kommentar zu den Angaben des pU entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Vertex Pharmaceuticals. Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg / -75 mg/50 mg/100 mg, Filmtabletten [online]. 04.2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Vertex Pharmaceuticals. Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel [online]. 04.2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Statistical Consulting Data Science. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex. Patienten ohne F508del-Allel. 2025.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF24Bund_August [online]. 2024 [Zugriff: 21.03.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen), Bevölkerungsstand zum 30.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 21.03.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#>.
6. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2021.pdf.
7. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2022 [online]. 2023. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2022.pdf.
8. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023 [online]. 2024 [Zugriff: 12.02.2025]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2023.pdf.
9. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2017.pdf.

10. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.
11. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf.
12. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf.
15. Mukoviszidose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose (CF)? [online]. 2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <https://www.muko.info/mukoviszidose/ueber-die-erkrankung>.
16. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
17. Vertex Pharmaceuticals. Kalydeco 13,4 mg/-25 mg/-50 mg/-59,5 mg/-75 mg Granulat im Beutel [online]. 04.2025 [Zugriff: 13.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

II Anhang A Listen der Mutationen

Tabelle 4: Liste der 17 Mutationen der Gruppe A [3]

2789+5G->A	3272-26A->G	3849+10kbC->T	A455E	D1152H	G85E	L1077P	L206W
M1101K	P5L	R1066H	R117C	R347H	R347P	S945L	T338I
V232D							

Tabelle 5: Liste der 10 Mutationen der Gruppe B [3]

G1244E	G1349D	G178R	G551D	G551S	R117H	S1251N	S1255P
S549N	S549R						