

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ≥ 2 Jahre, Nicht- Klasse-I-Mutation (keine Gating-Mutation und keine F508del-Mutation))

Vom 16. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß dem Beschluss vom 16. Mai 2024 zu dem Anwendungsgebiet „(neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation))“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Beschluss vom: 16. Oktober 2025

In Kraft getreten am: 16. Oktober 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2025):

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

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

- a) Erwachsene mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

- b) Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- c) Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil bei (schweren) pulmonalen Exazerbationen sowie in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Nachteil im spezifischen UE „Ausschlag“.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-61), sofern nicht anders indiziert.

- b) Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	$\leftrightarrow$	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	$\uparrow$	Vorteil bei (schweren) pulmonalen Exazerbationen sowie in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	$\uparrow$	Vorteil in den Domänen Vitalität (≥ 14 Jahre), soziale Einschränkungen und Rollenfunktion (≥ 14 Jahre) des CFQ-R.
Nebenwirkungen	$\leftrightarrow$	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Nachteil im spezifischen UE „Ausschlag“.
Erläuterungen: $\uparrow$: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit $\downarrow$: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit $\uparrow\uparrow$: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit $\downarrow\downarrow$: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit $\leftrightarrow$: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied $\emptyset$: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- c) Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist.
Morbidität	↑	Vorteil unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen

Studie VX21-445-124: Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Mortalität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität^a					
	205	1 (0,5)	102	0 (0)	–

Morbidität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen	205	18 (8,8)	102	26 (25,5)	0,34 [0,20; 0,58]; < 0,001 ^b
schwere pulmonale Exazerbationen ^c	205	3 (1,5)	102	11 (10,8)	0,13 [0,04; 0,45]; 0,001 ^b
	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patientenjahre)	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/ Patientenjahre)	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
pulmonale Exazerbationen	205	21 (0,17) ^p	102	40 (0,63) ^p	0,28 [0,15; 0,51]; <0,0001 ^p
schwere pulmonale Exazerbationen ^c	k.A				0,11 [0,03; 0,40]; 0,0008 ^q

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^m	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^e (SE)	N ^m	Werte Studienbeginn MW ^e (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Absolute Veränderung BMI [kg/m ²]	196	22,5 (4,6)	0,8 (0,1)	102	22,5 (4,2)	0,4 (0,1)	0,47 [0,24; 0,69] < 0,001 ^o
Absolute Veränderung BMI z-Score	48	- 0,3 (1,0)	0,2 (0,0)	24	-0,2 (1,0)	0,1 (0,1)	0,08 [-0,06; 0,22] 0,245 ^o
Absolute Veränderung Schweißchloridkonzentration [mmol/l] ² (ergänzend dargestellt)	202	79,51 (26,90)	50,43 (27,49)	100	75,19 (28,67)	75,23 (28,50)	-28,27[-32,08; -24,47]; < 0,0001

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^e (SE)	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^e (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^o
Morbidität							
FEV ₁ ⁿ - absolute Veränderung	192	67,5 (17,6)	8,9 (0,6)	98	68,1 (18,1)	-0,4 (0,8)	9,24 [7,22; 11,26]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 1,11 [0,85; 1,37]
Symptomatik (CFQ-R, Kinder [6–11 Jahre, 12–13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^f							
Atmungssystem	202	64,1 (20,7)	17,5 (1,2)	102	65,8 (21,3)	-2,0 (1,6)	19,49 [15,52; 23,46];

² Daten aus dem Dossier

							< 0,001 SMD [95 %-KI]: 1,17 [0,91; 1,43]
gastrointestinale Symptome	202	80,1 (19,8)	0,0 (1,0)	102	84,4 (18,3)	-2,7 (1,4)	2,73 [-0,64; 6,09]; 0,113
Gewichts- probleme ^g	173	83,4 (29,6)	2,2 (1,9)	92	83,3 (30,7)	-2,8 (2,7)	4,94 [-1,55; 11,42]; 0,135
Symptomatik (CFQ-R, Eltern-/Betreuer-Version [Kinder 6–13 Jahre]; <i>ergänzend dargestellt</i>) ^f							
Atmungssystem	29	82,5 (15,8)	6,5 (2,7)	10	83,1 (12,7)	0,7 (4,7)	5,83 [-5,19; 16,85]; 0,290
gastrointestinale Symptome	29	90,4 (12,1)	-2,4 (2,2)	10	87,8 (17,7)	-1,8 (3,8)	-0,63 [-9,48; 8,21]; 0,885
Gewichts- probleme	29	62,1 (36,4)	8,5 (4,3)	10	60,0 (34,4)	-3,9 (7,5)	12,30 [-5,18; 29,78]; 0,162

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^e (SE)	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^e (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Kinder [6–11 Jahre, 12–13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^f							
körperliches Wohlbefinden	202	67,6 (26,4)	9,8 (1,1)	102	67,6 (26,3)	-2,9 (1,6)	12,70 [8,92; 16,47]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,80 [0,56; 1,05]
Alter < 18 Jahre	42	85,3 (17,4)	3,2 (3,0)	20	84,5 (18,2)	-1,4 (4,1)	4,56 [-3,95; 13,08]; 0,288
Alter ≥ 18 Jahre	160	63,0 (26,4)	11,3 (1,3)	82	63,5 (26,4)	-3,4 (1,8)	14,78 [10,56; 19,00]; < 0,001 SMD [95 %-KI]:

							0,92 [0,65; 1,20]
Interaktion: 0,015							
Gefühlslage	202	76,7 (17,7)	3,1 (0,8)	102	78,2 (18,3)	-0,5 (1,1)	3,54 [0,85; 6,24]; 0,010 SMD [95 %-KI]: 0,31 [0,07; 0,55]
Vitalität ^g	173	55,8 (21,8)	9,4 (1,2)	92	58,6 (20,8)	-4,5 (1,7)	13,82 [9,76; 17,87]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,86 [0,60; 1,13]
soziale Einschränkungen	202	66,1 (19,1)	5,7 (0,9)	102	68,6 (18,4)	-2,6 (1,2)	8,31 [5,34; 11,28]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,67 [0,42; 0,91]
Rollenfunktion ^g	170	79,0 (20,2)	5,2 (1,0)	91	81,0 (20,0)	-1,2 (1,4)	6,39 [2,98; 9,80]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,48 [0,22; 0,74]
Körperbild	202	78,1 (22,4)	2,7 (1,1)	102	81,1 (22,3)	-2,1 (1,5)	4,84 [1,28; 8,39]; 0,008 SMD [95 %-KI]: 0,32 [0,08; 0,56]
Essstörungen	202	87,8 (20,1)	2,5 (1,0)	102	89,5 (17,6)	-1,3 (1,4)	3,73 [0,40; 7,06]; 0,028 SMD [95 %-KI]: 0,27 [0,03; 0,51]
Therapie- belastung	202	60,9 (21,6)	6,7 (1,1)	102	60,1 (23,9)	1,8 (1,5)	4,86 [1,21; 8,51]; 0,009 SMD [95 %-KI]: 0,32 [0,08; 0,56]
subjektive Gesundheits- einschätzung ^g	173	55,8 (23,6)	12,1 (1,2)	92	59,5 (20,9)	-2,9 (1,7)	15,01 [10,89; 19,13]; < 0,001 SMD [95 %-KI]:

							0,92 [0,66; 1,19]
Alter < 18 Jahre	13	72,7 (16,7)	16,7 (6,1)	10	64,4 (18,0)	12,6 (7,1)	4,02 [-13,58; 21,62]; 0,640
Alter ≥ 18 Jahre	160	54,4 (23,6)	12,6 (1,3)	82	58,9 (21,3)	-3,9 (1,7)	16,49 [12,27; 20,71]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 1,04 [0,76; 1,32]
Interaktion: 0,020							
gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Eltern-/Betreuer-Version [Kinder 6–13 Jahre] – ergänzend dargestellt) ^f							
körperliches Wohlbefinden	29	87,1 (15,1)	2,8 (2,3)	10	92,9 (5,9)	-5,3 (4,0)	8,14 [-1,17; 17,45]; 0,085
Gefühlslage	29	83,9 (15,5)	0,5 (2,0)	10	83,3 (10,1)	-1,5 (3,5)	1,97 [-6,13; 10,06]; 0,625
Vitalität	29	77,9 (17,1)	-1,0 (2,2)	10	76,0 (11,8)	-0,5 (3,8)	-0,55 [-9,44; 8,34]; 0,901
soziale Einschränkungen	Domäne für Eltern/Betreuer nicht vorgesehen						
Rollenfunktion	Domäne für Eltern/Betreuer nicht vorgesehen						
Körperbild	29	79,3 (22,4)	4,4 (3,0)	10	71,1 (30,6)	-1,0 (5,2)	5,40 [-6,73; 17,52]; 0,372
Essstörungen	29	82,8 (22,5)	-0,4 (2,8)	10	75,0 (33,6)	-1,9 (5,0)	1,45 [-10,13; 13,02]; 0,801
Therapie- belastung	29	69,0 (19,6)	2,6 (2,8)	10	70,0 (23,5)	-10,4 (4,9)	13,01 [1,58; 24,44]; 0,027 SMD [95 %-KI]: 0,84 [0,09; 1,59]
subjektive Gesundheits- einschätzung	29	72,6 (18,8)	9,7 (2,7)	10	77,8 (12,8)	2,6 (4,8)	7,06 [-4,02; 18,13]; 0,204
Schulaktivitäten ^h	29	77,0 (19,5)	1,1 (2,6)	10	83,3 (14,2)	-0,7 (4,6)	1,83 [-8,95; 12,60]; 0,733

Nebenwirkungen

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)ⁱ					
	205	192 (93,7)	102	94 (92,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)ⁱ					
	205	14 (6,8)	102	3 (2,9)	2,32 [0,68; 7,90]; 0,171 ^j
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^{i,k}					
	205	14 (6,8)	102	2 (2,0)	3,48 [0,81; 15,03]; 0,075 ^j
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	205	5 (2,4)	102	0 (0)	– ^l ; 0,120 ^j
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Ausschlag (PT, UEs)	205	45 (22,0)	102	1 (1,0)	22,39 [3,13; 160,13]; < 0,001 ^j
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. RR, KI und p-Wert: generalisiertes lineares Modell (binomial-Verteilung mit log-Link); adjustiert bezgl. FEV1%, Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥ 1 RF-ähnliche Mutation vs. keine RF-ähnliche Mutation) c. operationalisiert als Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen d. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. e. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezgl. FEV1 %, Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥ 1 RF-ähnliche Mutation vs. keine RF-ähnliche Mutation). Effekt stellt den Unterschied in den über 24 Wochen gemittelten Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen dar. Beim altersabhängigen BMI z-Score entfällt die Adjustierung bezgl. Alter. f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). g. Domäne für Jugendliche (≥ 14 Jahre) oder Erwachsene; für Kinder [6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen h. Domäne für Eltern oder Betreuer; für Patientinnen und Patienten nicht vorgesehen i. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ j. eigene Berechnung p-Wert (IQWiG) k. Operationalisiert als CTCAE-Grad 3 und 4. Zur Beurteilung des Schweregrads eines UEs bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten durch die Prüferin / durch den Prüfer konnten die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen l. keine Darstellung von RR und KI, da nicht informativ m. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. n. als Anteil vom standardisierten Normalwert [in %]; höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere Funktion; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention					

- o. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 24 dar.
- p. Rate (pro Behandlungsgruppe) sowie Ratenverhältnis, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell; adjustiert bezgl. FEV1 %, Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥ 1 RF-ähnliche Mutation vs. keine RF-ähnliche Mutation), logarithmierte Patientenjahre als Offset
- q. Der pharmazeutische Unternehmer macht keine Angaben zur Modellierung, es wird aber davon ausgegangen, dass die Modellierung der bei der Auswertung der pulmonalen Exazerbationen entspricht.

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ELX: Elexacaftor; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Restfunktion (Residual Function); RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis;

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit zystischer Fibrose, mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

circa 240 Patientinnen und Patienten

- b) Kinder und Jugendliche im Alter ≥ 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

circa 100 Patientinnen und Patienten

- c) Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen

circa 35 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. August 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sollte nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	124 519,62 €
Ivacaftor	71 942,93 €
Gesamt:	196 462,55 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	124 519,62 €
Ivacaftor	71 999,38 €
Gesamt:	196 519,00 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- c) Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor	124 519,62 €
Ivacaftor	71 942,93 €
Gesamt:	196 462,55 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- c) Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des

ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Oktober 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken