

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	16
2.5	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.....	21
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	25
4.	Verfahrensablauf	25

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (Kaftrio) wurde am 1. September 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Kaftrio ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 4. April 2025 hat Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Mai 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) gemäß Fachinformation

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.10.2025):

Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

- Best-Supportive-Care

- 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/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

- Best-Supportive-Care

- 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.

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

- Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für das Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind, abhängig vom jeweils vorliegenden Mutationstyp, neben der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor auch der Einzelwirkstoff Ivacaftor sowie die Wirkstoffkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor, jeweils in Kombination mit Ivacaftor, zugelassen.

Zur symptomatischen Therapie der zystischen Fibrose sind darüber hinaus folgende Wirkstoffe zugelassen: Aztreonam, Carbocistein², Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Meronem, Pankreatin und Tobramycin.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen zur Behandlung der zystischen Fibrose grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S.d. Heilmittel-Richtlinie) in Frage.

² derzeit außer Vertrieß

- zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientenpopulation liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie, die eine kausale Therapie der Erkrankung mit entsprechendem Mutationstyp ermöglicht. Für diese Patientenpopulation stehen lediglich die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der zystischen Fibrose empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie.

Vor diesem Hintergrund wird daher für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i.S.d. Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor wie folgt bewertet:

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.

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.

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.

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie VX21-445-124 vor. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie, zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In die Studie wurden 307 Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation auf dem CFTR-Gen aufwiesen. Außerdem mussten die Patientinnen und Patienten zudem mindestens 1 von 18 qualifizierenden Mutationen aufweisen, wobei auf keinem der beiden Allele eine F508del- oder Gating-Mutation vorliegen durfte.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in den Behandlungsarmen. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), Lungenfunktion ($FEV_1 < 70\%$ vs. $\geq 70\%$ des standardisierten Normalwerts) sowie nach der CFTR-Mutationsgruppe (keine restfunktionsähnliche Mutation vs. ≥ 1 restfunktionsähnliche Mutation).

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Lungenfunktion gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte betrafen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie VX21-445-124 trat ausschließlich ein Todesfall im Interventionsarm auf. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich daher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen wurden definiert als das gleichzeitige Auftreten von mindestens vier spezifischen Symptomen oder klinischen Zeichen, die eine neue oder veränderte antibiotische Therapie erforderlich machten. Die Auswertung erfolgte über den Anteil der Betroffenen sowie die Ereignisrate pro Jahr, um sowohl Auftreten als auch Häufigkeit im Studienverlauf abzubilden.

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Schwere pulmonale Exazerbationen

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen wurde als Maß für schwere pulmonale Exazerbationen herangezogen. Ausgewertet wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis. Exazerbationen, die eine intravenöse Antibiotikatherapie erforderten, sind durch diesen Endpunkt mit abgebildet und wurden nicht gesondert betrachtet.

Für den Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Symptomatik (CFQ-R)

Zur Beurteilung der Symptomatik wurde in der Studie das altersdifferenzierte Instrument Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) eingesetzt. Das Instrument umfasst mehrere Versionen: eine Patientenversion für unterschiedliche Altersgruppen (6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre und ≥ 14 Jahre) und eine Eltern-/Betreuer-Version (6 bis 13 Jahre). Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern-/Betreuer wird ergänzend dargestellt.

Symptomatik (CFQ-R) – Atmungssystem

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Symptomatik (CFQ-R) – Gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

Für die Domäne gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des CFQ-R zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schweißchloridkonzentration

Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Body-Mass-Index (Absolute Veränderung, z-Score)

Der BMI ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als Maß für den Ernährungs- und Entwicklungszustand grundsätzlich relevant. In der Studie VX21-445-124 lagen die mittleren BMI-Werte jedoch durchgängig im altersentsprechenden Normalbereich.

Lungenfunktion mittels forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁)

Der Endpunkt FEV₁ ist ein Lungenfunktionsparameter. Für die Nutzenbewertung ist nicht allein die Veränderung der Lungenfunktionsparameter wie der FEV₁-Wert relevant, sondern insbesondere die damit verbundenen, für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome sowie die daraus resultierende Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Das FEV₁, das als Anteil des forcierten Ein-Sekunden-Volumen am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV 1 % dargestellt wird, wurde in den Studien als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV 1 %. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Lebensqualität

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie ebenfalls das altersdifferenzierte Instrument Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) eingesetzt. Das Instrument umfasst mehrere Versionen: eine Patientenversion für unterschiedliche Altersgruppen (6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre und ≥ 14 Jahre) und eine Eltern-/Betreuer-Version (6 bis 13 Jahre). Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern-/Betreuer wird ergänzend dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R) – Körperliches Wohlbefinden, subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und subjektive Gesundheitseinschätzung (Domäne wurde nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhoben) des CFQ-R zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Es liegen jedoch für beide Domänen Effektmodifikationen jeweils durch die Merkmale Alter und FEV₁ vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre oder mit einem FEV₁ < 70 % zeigen sich in den betreffenden Domänen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC. Für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre oder mit einem FEV₁ ≥ 70 % zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da die in die Studie VX21-445-124 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren tendenziell ein niedrigeres FEV₁ zu Studienbeginn aufwiesen, ist davon auszugehen, dass sich in der Altersgruppe < 18 Jahre überwiegend Personen mit einem FEV₁ ≥ 70 % befanden. Vor dem Hintergrund des progredienten Krankheitsverlaufs der zystischen Fibrose wird daher im Folgenden ausschließlich das Merkmal Alter berücksichtigt. Eine separate Betrachtung des Merkmals FEV₁ erfolgt nicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R) – Vitalität, Rollenfunktion

Für die Domänen Vitalität und Rollenfunktion (beide Domänen wurde nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhoben) des CFQ-R zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R) – Soziale Einschränkungen

Für die Domäne soziale Einschränkung des CFQ-R zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC, für Patienten hingegen nicht. Da Patientinnen und Patienten gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sind und sich eine potenzielle Effektmodifikation lediglich in einer einzelnen Domäne des CFQ-R zeigt, wird dieses Merkmal im Rahmen der Gesamtabwägung nicht weiter berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R) – Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung

Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Unterschied relevant ist.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Für den Endpunkt „Ausschlag (UEs)“ in der Kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Gesamtbewertung

Für Patientenpopulation a)

Für die Patientenpopulation der Erwachsenen zeigen sich für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in mehreren Endpunkten statistisch signifikante Vorteile.

In der Endpunktkategorie der Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC sowohl bei schweren pulmonalen Exazerbationen als auch bei pulmonalen Exazerbationen insgesamt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt „pulmonale Exazerbationen“ Ereignisse umfasst, die bereits im Endpunkt „schwere pulmonale Exazerbationen“ enthalten sind, sodass keine vollständige Unabhängigkeit der Endpunkte vorliegt. Zudem zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R.

In der Endpunktkategorie der Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC jeweils in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergeben sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau zeigen sich somit für die Patientenpopulation der Erwachsenen deutliche Vorteile sowohl in der Endpunktkategorie der Morbidität als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich für Erwachsene mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, ein erheblicher Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Für Patientenpopulation b)

Für die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter ≥ 6 bis < 18 Jahren zeigen sich für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in mehreren Endpunkten statistisch signifikante Vorteile.

In der Endpunktkategorie der Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC sowohl für schwere pulmonale Exazerbationen als auch für pulmonale Exazerbationen insgesamt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt „pulmonale Exazerbationen“ Ereignisse einschließt, die bereits im Endpunkt „schwere pulmonale Exazerbationen“ berücksichtigt sind, sodass keine vollständige Unabhängigkeit der Endpunkte gegeben ist. Zudem zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R.

In der Endpunktkategorie der Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC in den Domänen Vitalität (≥ 14 Jahre), soziale Einschränkungen und Rollenfunktion (≥ 14 Jahre) des CFQ-R. Die Domänen Vitalität und Rollenfunktion wurden dabei ausschließlich für Patientinnen und Patienten im Alter von 14 bis 17 Jahren erhoben. Ob diese Effekte auch auf jüngere Altersgruppen übertragbar sind, bleibt unklar, da entsprechende Domänen des CFQ-R für Kinder unter 14 Jahren nicht vorgesehen waren.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergeben sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau zeigen sich somit für die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren deutliche Vorteile sowohl in der Endpunktkategorie der Morbidität als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren ist zu berücksichtigen, dass Patientinnen und Patienten in dieser Altersgruppe aufgrund des typischerweise weniger fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs eine geringere Symptomlast als Erwachsene aufweisen. Es bestehen daher Unsicherheiten, ob Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren kurzfristig im gleichen Maße von der Behandlung profitieren wie erwachsene Patientinnen und Patienten. Langzeitdaten liegen ebenfalls nicht vor.

Insgesamt ergibt sich somit für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie VX21-445-124.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie VX21-445-124 wird insgesamt als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ bestehen jedoch Unsicherheiten bei der Operationalisierung. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten ohne die in der Studie untersuchten Mutationen eingeschränkt. Aus den Ergebnissen der Studie können daher sowohl für die Patientenpopulationen a) als auch für die Patientenpopulation b) lediglich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Zu Patientenpopulation c)

Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens

Obgleich für Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren keine direkt vergleichenden Studiendaten vorliegen, stützt sich die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf folgende Aspekte.

Zum einen handelt es sich bei der zystischen Fibrose um eine vererbte Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der ≥ 2 bis < 6 Jahre alten Kinder mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, wobei jüngere Kinder, so wie die hier zu betrachtenden Patientengruppe, weniger Symptome aufweisen, ohne dass dies die Bedeutung patientenrelevanter Endpunkte grundsätzlich eingeschränkt. Dadurch lässt sich jedoch eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur bedingt messen.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) ist für alle Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, identisch. Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben.

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

Auch dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA)³ ist zu entnehmen, dass eine Übertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren als sachgerecht angesehen wird. Die Zulassung stützt

³ European Medicines Agency. Kaftrio/Kalydeco; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 22.19.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-ws-2551-epar-assessment-report-variation_en.pdf

sich dabei auf vergleichbare pharmakokinetische Profile sowie den gemeinsamen pathophysiologischen Krankheitsmechanismus (CFTR-Dysfunktion).

Insgesamt wird daher aufgrund der identischen genetischen Ursache und einer vergleichbaren Pathophysiologie der Erkrankung, angenommen, dass die positiven Effekte von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor aus der Studie VX21-445-124 bei 6- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen auch auf Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren übertragbar sind.

In der Gesamtschau ergibt sich für Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Patientenpopulation lässt sich für die Aussagesicherheit lediglich ein Anhaltspunkt feststellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets für die Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden folgende Patientenpopulationen unterschieden:

- 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.
- 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.
- 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.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie VX21-445-124 vor. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie, zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen. Daten zu Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren liegen nicht vor.

Zu Patientenpopulation a)

Für die Patientenpopulation der Erwachsenen zeigen sich in der Endpunktkategorie der Mortalität keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC sowohl bei schweren pulmonalen Exazerbationen als auch bei pulmonalen Exazerbationen insgesamt. Zudem zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R.

In der Endpunktkategorie der Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC jeweils in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergeben sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau zeigen sich somit für die Patientenpopulation der Erwachsenen deutliche Vorteile sowohl in der Endpunktkategorie der Morbidität als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Unsicherheiten ergeben sich für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ hinsichtlich der Operationalisierung. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten ohne die in der Studie untersuchten Mutationen eingeschränkt. Die Aussagesicherheit wird daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Insgesamt ergibt sich für Erwachsene mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, daher ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Zu Patientenpopulation b)

Für Kinder und Jugendliche im Alter ≥ 6 bis < 18 Jahren zeigen sich in der Endpunktkategorie der Mortalität keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC sowohl für schwere pulmonale Exazerbationen als auch für pulmonale Exazerbationen insgesamt. Zudem zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R.

In der Endpunktkategorie der Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor + BSC in den Domänen Vitalität, soziale Einschränkungen und Rollenfunktion des CFQ-R. Die Domänen Vitalität und Rollenfunktion wurden dabei ausschließlich für Patientinnen und Patienten im Alter von 14 bis 17 Jahren erhoben. Ob diese Effekte auch auf jüngere Altersgruppen übertragbar sind, bleibt unklar, da entsprechende Domänen des CFQ-R für Kinder unter 14 Jahren nicht vorgesehen sind.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergeben sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Unsicherheiten ergeben sich für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ hinsichtlich der Operationalisierung. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten ohne die in der Studie untersuchten Mutationen eingeschränkt. Die Aussagesicherheit wird daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

In der Gesamtschau zeigen sich für Kinder und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren deutliche Vorteile sowohl in der Endpunktkategorie der Morbidität als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ob Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren kurzfristig im gleichen Maße von der Behandlung profitieren wie erwachsene Patientinnen und Patienten bleibt jedoch unklar. Langzeitdaten liegen ebenfalls nicht vor.

Insgesamt ergibt sich somit für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Zu Patientenpopulation c)

Für Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren liegen keine direkt vergleichenden Studiendaten vor. Dennoch können auch für dieses Patientenkollektiv Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten abgeleitet werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse stützt sich auf folgende Aspekte.

Die zugrunde liegende Krankheitsursache, eine Mutation im CFTR-Gen, ist bei allen Altersgruppen gleich. Da die Erkrankung progredient verläuft, zeigen jüngere Kinder meist weniger Symptome, ohne dass dies die Bedeutung patientenrelevanter Endpunkte grundsätzlich einschränkt.

Zudem ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist für alle Altersgruppen identisch. Dies stellt ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dar.

Auch dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ist zu entnehmen, dass eine Übertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren als sachgerecht angesehen wird. Die Zulassung stützt sich dabei auf vergleichbare pharmakokinetische Profile sowie den gemeinsamen pathophysiologischen Krankheitsmechanismus (CFTR-Dysfunktion).

In der Gesamtschau ergibt sich, unter Übertragung der Ergebnisse der Studie VX21-445-124 bei 6- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen, für Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten stellt insgesamt eine Unterschätzung dar. Grundlage der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers ist ausschließlich das Kollektiv des Mukoviszidose-Registers mit dokumentierten Verlaufsdaten und aktueller Einwilligung. Maßgeblich wäre jedoch die Berücksichtigung aller lebenden bzw. im Referenzzeitraum verstorbenen Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland.

Zur Altersstruktur der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

Eine Schätzung anhand des Mukoviszidose-Registers ergibt für erwachsene Patientinnen und Patienten einen Anteil von 64,0 % (entspricht circa 240 Patientinnen und Patienten), für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahre einen Anteil von 26,7 % (entspricht circa 100 Patientinnen und Patienten) und für Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren einen Anteil von 9,3 % (entspricht circa 35 Patientinnen und Patienten).

Bei dieser Berechnung ist die Gruppe derjenigen Patientinnen und Patienten mit in der Fachinformation nicht definierter Mutation nicht berücksichtigt.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus den amtlichen Repräsentativstatistiken „Mikrozensus

2017 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ und „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁵ zugrunde gelegt.

Das durchschnittliche Körpergewicht von 2-Jährigen beträgt 14,1 kg und von 5-Jährigen 20,8 kg. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder ab einem Körpergewicht von 14 kg 1 x täglich 1 Beutel Granulat à 75 mg/50 mg/100 mg Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor morgens sowie 1 x täglich 1 Beutel Granulat Ivacaftor à 75 mg abends.

Für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor variiert die empfohlene Dosierung für Kinder in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Das durchschnittliche Körpergewicht von 6-Jährigen beträgt 23,6 kg. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder bis zu einem Körpergewicht von 30 kg 1 x täglich 2 Tabletten à 37,5 mg/ 25 mg/50 mg Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 75 mg. Ab einem Körpergewicht von 30 kg (entspricht einem Alter von 9 Jahren) erhalten die Kinder 1 x täglich 2 Tabletten à 75 mg/ 50 mg/ 100 mg Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 150 mg.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care-Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

- 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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	150 mg/ 100 mg/ 200 mg	150 mg/ 100 mg/ 200 mg	2 x 75 mg/ 50 mg/100 mg	365,0	730 x 75 mg/ 50 mg/100 mg
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365,0	365 x 150 mg
Best-Supportive- Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive- Care	patientenindividuell unterschiedlich				

- 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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	75 mg/ 50 mg/ 100 mg – 150 mg/ 100 mg/ 200 mg	75 mg/ 50 mg/ 100 mg – 150 mg/ 100 mg/ 200 mg	2 x 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg – 2 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg	365,0	730 x 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg – 730 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg
Ivacaftor	75 mg – 150 mg	75 mg – 150 mg	1 x 75 mg – 1 x 150 mg	365,0	365 x 75 mg – 365 x 150 mg
Best-Supportive- Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive- Care	patientenindividuell unterschiedlich				

- 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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	75 mg/ 50 mg/ 100 mg	75 mg/ 50 mg/ 100 mg	1 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg	365,0	365 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg
Ivacaftor	75 mg	75 mg	1 x 75 mg	365,0	365 x 75 mg
Best-Supportive- Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive- Care	patientenindividuell unterschiedlich				

a) bis c)

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg	28 GRA	10 132,01 €	1,77 €	578,05 €	9 552,19 €
Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg	56 FTA	10 132,01 €	1,77 €	578,05 €	9 552,19 €
Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg	56 FTA	10 132,01 €	1,77 €	578,05 €	9 552,19 €
Ivacaftor 75 mg	56 GRA	11 707,62 €	1,77 €	668,03 €	11 037,82 €
Ivacaftor 75 mg	28 FTA	5 859,02 €	1,77 €	334,01 €	5 523,24 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	11 707,62 €	1,77 €	668,03 €	11 037,82 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GRA = Granulat					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den

Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses

zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- 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.

Fachinformation zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) in Kombination mit Ivacaftor; Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg /75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten; Stand: April 2025 & Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg/75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel; Stand: April 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 2. April 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 2. Mai 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	2. April 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	16. September 2025 30. September 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken