



IQWiG-Berichte – Nr. 1056

Tezacaftor/Ivacaftor

**(Kombination mit Ivacaftor;
zystische Fibrose, 6 bis 11
Jahre, F508del-Mutation,
homozygot) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-107
Version: 1.0
Stand: 25.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.11.2020

Interne Auftragsnummer

A20-107

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- T. O. F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ana Liberman
- Katharina Biester
- Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Judith Kratel
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Anke Schulz

Schlagwörter: Tezacaftor, Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Nutzenbewertung

Keywords: Tezacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	8
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	8
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	8
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	8
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	14
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
5	Literatur	22
Anhang A	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	3
Tabelle 3: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	5
Tabelle 5: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	8
Tabelle 7: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	13
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

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

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

Der pU benennt Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

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

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine relevante RCT für den Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund legt er Ergebnisse aus der 1-armigen Studie VX15-661-113 vor. In die Studie wurden Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die entweder homozygot oder heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. Die Studie bestand aus 2 Teilen, wobei im 1. Teil (Teil A) eine 14-tägige und im 2. Teil (Teil B) eine 24-wöchige Behandlung stattfand. In seinem Dossier bezieht sich der pU ausschließlich auf den 2. Teil der Studie. In diesem Teil der Studie wurden 70 Kinder eingeschlossen, 61 (87 %) davon homozygot bezüglich der F508del-Mutation.

Die 1-armige Studie VX15-661-113 ist für die Ableitung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor.

Insgesamt legt der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Daten werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

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

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

Der pU benennt Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tezacaftor/Ivacaftor (Stand zum 01.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 06.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 01.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 01.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 11.12.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung nach der Intervention für weitere Untersuchungen die Studie VX15-661-113 [3], die er auch zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU keine Informationsbeschaffung durch.

Bei der Studie VX15-661-113 handelt es sich um eine 1-armige Studie zu Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor. In die Studie wurden Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die entweder homozygot oder heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. Die Studie bestand aus 2 Teilen, wobei im 1. Teil (Teil A) eine 14-tägige und im 2. Teil (Teil B) eine 24-wöchige Behandlung stattfand. In seinem Dossier bezieht sich der pU ausschließlich auf den 2. Teil der Studie.

Insgesamt wurden im 2. Teil der Studie 70 Kinder eingeschlossen. Davon sind 61 (87 %) Kinder homozygot bezüglich der F508del-Mutation und damit relevant für die vorliegende Fragestellung.

Die Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor in der Studie VX15-661-113 wich bei einem Teil der Kinder mit der relevanten Mutation von den Anforderungen der Fachinformation ab. Gemäß Zulassung wird Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor Kindern mit einem Körpergewicht < 30 kg in folgender Dosierung verabreicht: Fixkombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (50 mg/75 mg) am Morgen sowie 1 zusätzliche Ivacaftor-Tablette (75 mg) am Abend. Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg sollen eine doppelt so hohe Dosis erhalten [4]. In der Studie VX15-661-113 erhielten die Kinder erst ab einem Körpergewicht ≥ 40 kg die höhere Dosis. Damit war die Intervention bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg < 40 kg unterdosiert. Dies betrifft 18 der 61 (29,5 %) in der Studie eingeschlossenen Kinder, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind.

Die 1-armige Studie VX15-661-113 ist für die Ableitung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor.

Abweichend von dieser Einschätzung zieht der pU die Studie VX15-661-113 für die Ableitung eines Zusatznutzens heran. Einzelne Studienergebnisse der Studie VX15-661-113 sieht der pU durch die Ergebnisse der 8-wöchigen RCT VX16-661-115 [5] und der 1-armigen

Tezacaftor/Ivacaftor (mit Ivacaftor; zyst. Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot)

25.02.2021

Extensionsstudie VX17-661-116 [6] bestätigt. Die beiden Studien erwähnt der pU nur deskriptiv im Rahmen seiner Diskussion zum Zusatznutzen, leitet den Zusatznutzen aber auf Basis der 1-armigen Studie VX15-661-113 ab. Davon unbenommen sind beide Studien für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet: die Studiendauer der 8-wöchigen RCT VX16-661-115 ist zu kurz und die 1-armige Studie VX17-661-116 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt leitet er für Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab ohne Angaben zur Wahrscheinlichkeit zu machen. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor.

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

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im neu zugelassenen Anwendungsgebiet charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tezacaftor/Ivacaftor [7]. Demnach wird Tezacaftor/Ivacaftor u. a. im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor angewendet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die Multi-System-Organfunktionsstörung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, welche die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark mindert. Er leitet daraus einen hohen medizinischen Bedarf ab, den Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor adressiert.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Tabelle 6):

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs davon mit einer Genotypisierung	6340 6289
2	Patientinnen und Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation	2964
3	6 bis 11 Jahre: 14,2 %	421
4	GKV-Anteil: 87,89 %	370

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den Berichtsband 2018 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [8]. Der Berichtsband 2018 liefert Daten aus 90 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6340 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv).

- 1) Der pU zieht alle 6340 Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs heran [8].
- 2) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen. Hierzu teilt er zunächst die Anzahl aller Patientinnen und Patienten im Register-Auswertungskollektiv (6340) durch die Anzahl derjenigen mit Genotypisierung (6289) und multipliziert das Ergebnis mit der Anzahl derjenigen, deren Genotypisierung eine homozygote F508del-Mutation ergeben hat (2940) [8]. Somit geht der pU hochgerechnet von 2964 Patientinnen und Patienten im Register-Auswertungskollektiv aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen.
- 3) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und 6 bis 11 Jahre alt sind. Hierzu liest der pU 14,2 % anhand der Abbildung 2 im Berichtsband 2018 [8] ab. Er nimmt an, dass sich die Altersverteilung auf Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, übertragen lässt.
- 4) Mit einem GKV-Anteil von 87,89 % [9,10] geht der pU von 370 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und 6 bis 11 Jahre alt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 370 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU verwendet 6340 Patientinnen und Patienten mit aktueller Einwilligungserklärung und Verlaufsdaten im Register-Auswertungskollektiv im Jahr 2018 [8]. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland. Hierzu sind sowohl Patientinnen und Patienten ohne Genotypisierung als auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Dies hat der pU für das vorige Verfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n: 8042 Patientinnen und Patienten) berücksichtigt [11]. Aufgrund dieser zusätzlichen Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen, ist von einer Anzahl von ca. 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen [12].

Eigene Berechnungen auf Basis einer Anzahl von ca. 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland und unter Verwendung der vom pU ermittelten Anteilswerte für die Mutationen ergeben 467 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers [8] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für das Jahr 2019 geht der pU im Vergleich zum Vorjahr von einer Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,9 % aus. Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2018 im Deutschen Mukoviszidose-Register [8,13] ermittelt hat.

Für die Jahre 2020 bis 2024 geht der pU dagegen von einer konstanten Prävalenz wie für das Jahr 2019 aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [8] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Tezacaftor/Ivacaftor wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Ivacaftor angewendet [7]. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Lumacaftor/Ivacaftor.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [7,14].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [7,14].

Patientinnen und Patienten ≥ 30 kg Körpergewicht nehmen 1 Filmtablette Ivacaftor à 150 mg und 1 Filmtablette Tezacaftor/Ivacaftor à 100/150 mg ein, während Patientinnen und Patienten < 30 kg Körpergewicht 1 Filmtablette Ivacaftor à 75 mg und 1 Filmtablette Tezacaftor/Ivacaftor à 50/75 mg einnehmen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben für Ivacaftor 150 mg und Tezacaftor/Ivacaftor 100/150 mg sowie Lumacaftor/Ivacaftor korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2020 – mit der Ausnahme vom Mehrwertsteuersatz – wieder. Die Angaben des pU beinhalten den seit 01.01.2021 wieder geltenden Mehrwertsteuersatz von 19 %.

Für Ivacaftor legt der pU Packungen zu je 28 Filmtabletten zugrunde. Es ist eine etwas wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar.

Für Ivacaftor 75 mg und Tezacaftor/Ivacaftor 50/75 mg sind die Angaben des pU nicht bewertbar, da diese Präparate während der Erstellung der vorliegenden Bewertung (Stand der Lauer-Taxe 15.12.2020) noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet waren. Der pU gibt an, dass die Kosten dafür den Kosten für Ivacaftor 150 mg und Tezacaftor/Ivacaftor 100/150 mg entsprechen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor betragen 179 741,30 € pro Patientin bzw. Patient. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten berücksichtigen allein die Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Lumacaftor/Ivacaftor werden vom pU mit 148 415,93 € angegeben. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten berücksichtigen allein die Arzneimittelkosten und sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten neu auf Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor eingestellt oder von Lumacaftor/Ivacaftor umgestellt werden könnten. Dabei würden Patientinnen und Patienten, die auf Lumacaftor/Ivacaftor stabil und ohne Probleme eingestellt sind, nicht vorrangig auf Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor wechseln. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation von Tezacaftor/Ivacaftor [7] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren erfolgte bereits in den Nutzenbewertungen A19-70 (homozygot für die F508del-Mutation) [15] und A19-71 (heterozygot für die F508del-Mutation) [16]. Vorliegende Bewertung bezieht sich daher auf Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Die Bewertung bei Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind, erfolgt in der Nutzenbewertung A20-108 [17].

Tezacaftor/Ivacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Tezacaftor/Ivacaftor (mit Ivacaftor; zyst. Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot)

25.02.2021

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

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tezacaftor/ Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	370	Die vom pU errechnete Anzahl von 370 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen auf Basis einer Anzahl von ca. 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland und unter Verwendung der vom pU ermittelten Anteilswerte für die Mutationen ergeben 467 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.
a. Angabe des pU			
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	179 741,30	0	0	179 741,30	Die Angabe ist in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt.
Lumacaftor/Ivacaftor		148 415,93	0	0	148 415,93	Die Angabe ist plausibel.
a. Angaben des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die folgenden Angaben aus der Fachinformation für Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) gelten für beide Anwendungsgebiete A und B.

Anwendungsgebiete

Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Dosierung und Art der Anwendung

Symkevi darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, muss das Vorliegen einer der oben aufgeführten Mutationen mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden.

Dosierung

Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren muss die Dosierung gemäß den Angaben in Tabelle 1-14 erfolgen.

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Jahren

Alter	Morgens (1 Tablette)	Abends (1 Tablette)
6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht < 30 kg	Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Ivacaftor 75 mg
6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg	Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Ivacaftor 150 mg
≥ 12 Jahre	Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosen müssen im Abstand von etwa 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

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

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis mehr als 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis nicht mehr einnehmen. Die nächste geplante Dosis kann zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Es darf nicht mehr als eine Tablette gleichzeitig eingenommen werden; Morgen- und Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Die Dosis von Symkevi und Ivacaftor ist anzupassen, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycinist), ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1-15 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 1-15: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	<p>Abwechselnd jeden Morgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. <p>Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>	<p>Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	<p>Abwechselnd jeden Morgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. <p>Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>	<p>Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>
12 Jahre und älter	<p>Abwechselnd jeden Morgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. <p>Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>	<p>Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine Abenddosis.</p>

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Symkevi wurden bei einer begrenzten Zahl von älteren Patienten untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu den Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 1-16. Zur Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung des Arzneimittels bei diesen Patienten nur dann empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist Symkevi in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung für Symkevi notwendig.

Tabelle 1-16: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symkevi bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, da derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die andere Art der Anwendung zu unterstützen.

Sowohl die Symkevi- als auch die Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen, wie z. B. zu einer Mahlzeit wie sie in Standardleitlinien zur Ernährung empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor darf CF-Patienten nicht verordnet werden, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine zweite Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannt ist.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen Patienten festgestellt, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, aber auch mit einer Ivacaftor-Monotherapie behandelt wurden. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktion in Erwägung zu ziehen. Bei einem erheblichen Anstieg der Transaminasenwerte (z. B. ALT oder AST >5 x Obergrenze des Normalbereichs (ULN, upper limit of normal) oder ALT oder AST >3 x ULN und Bilirubin >2 x ULN) ist die Behandlung zu unterbrechen und die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung der Transaminasenanstiege sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten nach Organtransplantation

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln***CYP3A-Induktoren***

Die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor und Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Symkevi und Ivacaftor führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Symkevi- und Ivacaftor-Dosis ist erforderlich, wenn die Kombination gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche***Katarakte***

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Walker S, Flume P, McNamara J et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2019; 18(5): 708-713. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2019.06.009>.
4. Vertex. Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten, Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Vertex Pharmaceuticals. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis [online]. 2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062>.
6. Vertex Pharmaceuticals. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation [online]. 2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651>.
7. European Medicines Agency. EPAR Symkevi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 2020 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf.
8. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.
9. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF20Bund; Stand: Juli 2020 [online]. [Zugriff: 20.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
10. Destatis. Bevölkerungsstand; Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf; Stand 30.06.2020 [online]. [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

Tezacaftor/Ivacaftor (mit Ivacaftor; zyst. Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) 25.02.2021

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 18.03.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 18.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf.
13. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2015 [online]. 2016 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2015.pdf.
14. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Orkambi Filmtabletten; Stand Januar 2019.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508delMutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-70_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508delMutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-71_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tezacaftor/Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 6-11 Jahre, F508del-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. Köln: IQWiG; 2021.

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

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, T. O. F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Mukoviszidose e. V.	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Tezacaftor/Ivacaftor (mit Ivacaftor; zyst. Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot)

25.02.2021

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

Tezacaftor/Ivacaftor (mit Ivacaftor; zyst. Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot)

25.02.2021

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?