



IQWiG-Berichte – Nr. 1356

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

Dossierbewertung

Auftrag: A22-17, A22-23

Version: 1.0

Stand: 12.05.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.02.2022

Interne Auftragsnummer

A22-17, A22-23

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- TOF Wagner

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Maximilian Kind
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller

Schlagwörter

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

Keywords

Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Cystic fibrosis, Child, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	12
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	12
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	12
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	12
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	14
3.2.1 Behandlungsdauer	14
3.2.2 Verbrauch	14
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	15
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	15
3.2.6 Versorgungsanteile	15
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	16
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	16

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	17
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
5	Literatur	30
Anhang A	Suchstrategien.....	33
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	3
Tabelle 3: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	7
Tabelle 5: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 7: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CF	zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
ELX	Elexacaftor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
MF	Minimalfunktion
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TEZ	Tezacaftor

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 09.02.2022 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA

veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 09.02.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor genannt) im Vergleich zu Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine RCT zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der Intervention durch, identifiziert jedoch keine relevante Studie. Trotz fehlender Evidenz beansprucht der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen, indem er den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten derselben Altersgruppe mit abweichendem Mutationstyp bzw. von älteren Patientinnen und Patienten mit demselben Mutationstyp auf die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet überträgt.

Das Vorgehen des pU ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens

Ziel des pU ist die Übertragung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf die für die vorliegende Fragestellung relevante Zielpopulation auf Basis einer Diskussion der Übertragbarkeit von Studienergebnissen für Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe der Zielpopulation mit einem anderen Mutationstyp sowie Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit dem Mutationstyp der Zielpopulation.

Der pU bezieht in seine Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens von anderen Mutationstypen Ergebnisse aus Studien ein, in die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit anderen Mutationstypen als die Zielpopulation eingeschlossen wurden (u. a. heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation [VX19-445-116]). Als zentrales Argument führt der pU in seiner Diskussion der Übertragbarkeit des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen an, dass die Wirkung der Therapie von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf dem Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation basiere und weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem 2. Allel des CFTR-Gens sei.

Die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen verschiedenen Altersgruppen mit gleichem Mutationstyp basiert maßgeblich auf Ergebnissen der RCT VX18-445-104 aus dem bereits bewerteten Anwendungsgebiet mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) tragen. Die Wirksamkeit der Dreifachkombination für diese Patientengruppe konnte aus Sicht des pU anhand der Ergebnisse der Studie VX18-445-104 belegt werden.

Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich

Im Dossier liegen für das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Studien, weder RCTs noch andere Studien, mit der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Intervention vor. Für die Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen argumentiert der pU rein qualitativ über das Wirkprinzip der Intervention und legt keinerlei Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für die in der vorliegenden Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten vor. Folglich ist eine Übertragung von Studienergebnissen von Patientinnen und Patienten mit abweichendem Mutationstyp auf die Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen nicht möglich.

Darüber hinaus basiert die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen u. a. auf Ergebnissen der RCT VX19-445-116, für die eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde. Damit ist ein maßgebliches Kriterium für eine Übertragung der Ergebnisse dieser Studie auf die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt.

Die maßgebliche Studie VX18-445-104, die der pU für seine Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren heranzieht, wurde bereits im Rahmen der Nutzenbewertungen zu dieser Altersgruppe (Dossierbewertungen A21-71 und A21-74) aufgrund einer zu kurzen Studiendauer als nicht geeignet eingeschätzt, und der Zusatznutzen wurde für diese Altersgruppe als nicht belegt bewertet. Damit liegen unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf die Altersgruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich ist, für keine der beiden Altersgruppen relevante Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) aufweisen, vor.

Insgesamt ist eine Übertragung des Zusatznutzens auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen weder von Patientinnen und Patienten mit abweichendem Mutationstyp noch von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor genannt) im Vergleich zu Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Stand zum 15.11.2021)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.11.2021)

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

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

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

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der Intervention durch, identifiziert jedoch keine relevante Studie.

Trotz fehlender Evidenz beansprucht der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen, indem er den Zusatznutzen von folgenden Patientengruppen auf die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet überträgt:

- Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktions(MF)-Mutation aufweisen (Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen)
- Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation aufweisen (Übertragung des Zusatznutzens zwischen verschiedenen Altersgruppen)

Das Vorgehen des pU ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens

Ziel des pU ist die Übertragung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf die für die vorliegende Fragestellung relevante Zielpopulation auf Basis einer Diskussion der Übertragbarkeit von Studienergebnissen für Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe der Zielpopulation mit einem anderen Mutationstyp sowie Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit dem Mutationstyp der Zielpopulation. Beide Herangehensweisen sind nachfolgend näher erläutert.

Der pU bezieht in seine Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens von anderen Mutationstypen Ergebnisse der RCT VX19-445-116 [3], der 1-armigen Studie VX18-445-106

[4] und der zugehörigen Extensionsstudie VX19-445-107 [5] ein. Der pU verweist dabei auf Ergebnisse zu diesen Studien, die er im Dossier in Modul 4 A und Modul 4 B vorlegt. Eingeschlossen wurden in diese Studien jeweils Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose und anderen Mutationstypen als die Zielpopulation: heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation (VX19-445-116) bzw. entweder eine MF-Mutation auf dem 2. Allel oder homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (VX18-445-106 und VX19-445-107). Detaillierte Informationen zu der RCT VX19-445-116 lassen sich der Dossierbewertung zu den Aufträgen A22-15 und A22-21 [6] entnehmen.

Der pU führt in seiner Diskussion der Übertragbarkeit des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen an, dass die Wirkung der Therapie von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf dem Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation basiere und weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem 2. Allel des CFTR-Gens sei. Er argumentiert, dass Studienergebnisse für Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel als „konservative Schätzung“ auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation übertragen werden könnten, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der MF-Mutation durch die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor nicht beeinflusst würde. Der pU beschreibt, dass bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor der positive klinische Effekt ausschließlich auf dem Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der Gating-Mutation beruhe. Im Vergleich dazu könne die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor zu einem zusätzlichen positiven Ansprechen führen, da die Wirkung der Dreifachkombination die Proteinprodukte beider Allele (F508del-Mutation, Gating-Mutation) umfasse. Darüber hinaus verweist der pU auf die breite Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor für alle Patientinnen und Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation, klinische Studien zur Intervention für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und die Einschätzung klinischer Experten.

Die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen verschiedenen Altersgruppen basiert maßgeblich auf Ergebnissen der RCT VX18-445-104 aus dem bereits bewerteten Anwendungsgebiet mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) tragen (siehe Nutzenbewertungen A21-71 [7] und A21-74 [8]). Der pU verweist auf die Ergebnisse dieser Studie und führt an, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor für ausgewählte Morbiditätsendpunkte der Ivacaftor-Monotherapie überlegen sei. Die Wirksamkeit der Dreifachkombination für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einer Gating-Mutation auf dem 2. Allel konnte aus Sicht des pU anhand der Ergebnisse der Studie VX18-445-104 belegt werden.

Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich

Im Dossier liegen für das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Studien, weder RCTs noch andere Studien, mit der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Intervention vor. Darüber hinaus liegen im Dossier auch keine Studien oder sonstige Informationen vor, um den

Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Ivacaftor-Monotherapie, für das zu bewertende Anwendungsgebiet einzuschätzen. Für die Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen argumentiert der pU rein qualitativ über das Wirkprinzip der Intervention und legt keinerlei Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für die in der vorliegenden Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten vor. Folglich ist eine Übertragung von Studienergebnissen von Patientinnen und Patienten mit abweichendem Mutationstyp auf die Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen nicht möglich.

Darüber hinaus basiert die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen u. a. auf Ergebnissen der RCT VX19-445-116. In dieser Studie wurde Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo (zuzüglich BSC in beiden Studienarmen) verglichen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA jedoch eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie, Ivacaftor als Monotherapie, festgelegt. Da für die beiden Populationen damit keine übereinstimmende zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegt, ist ein maßgebliches Kriterium für eine Übertragung der Ergebnisse der RCT VX19-445-116 auf die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt.

Die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) tragen, auf die jüngere Zielpopulation im Anwendungsgebiet mit dem gleichen Mutationstyp basiert maßgeblich auf der Studie VX18-445-104. Diese Studie war für die Nutzenbewertung bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren allerdings aufgrund der zu kurzen Studiendauer von 8 Wochen nicht geeignet (Dossierbewertungen A21-71 und A21-74 [7,8]). Aus diesem Grund wurde in der Altersgruppe ab 12 Jahren der Zusatznutzen für den Mutationstyp des vorliegenden Anwendungsgebiets als nicht belegt bewertet [9,10]. Damit liegen unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf die Altersgruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich ist, für keine der beiden Altersgruppen relevante Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) aufweisen, vor.

Zusammenfassung

Weder für die Intervention noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie liegen Daten für die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Darüber hinaus argumentiert der pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen rein qualitativ über das Wirkprinzip der Intervention und legt keinerlei Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für die in der vorliegenden Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten vor. Zudem basiert der pU seine Argumentation u. a. auf Ergebnissen, die aufgrund einer abweichenden zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. aufgrund einer zu kurzen Studiendauer für die Nutzenbewertung und damit auch für eine Übertragung nicht geeignet sind. Insgesamt ist eine Übertragung des Zusatznutzens auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen weder

von Patientinnen und Patienten mit abweichendem Mutationstyp noch von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten in derselben Altersgruppe mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel sowie von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit dem gleichen Mutationstyp auf das vorliegende Anwendungsgebiet überträgt und einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

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 C, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert er korrekt gemäß den Fachinformationen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [11] bzw. Ivacaftor [12]. Demnach wird Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor angewendet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) tragen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Tabelle 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 lebenden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Register ^a im Alter von 6 bis 11 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2020, davon	903
	mit einer Genotypisierung, davon	899
	mit einer heterozygoten F508del-Mutation, davon	381
	mit eine Gating-Mutation (inklusive R117H) auf dem 2. Allel	31
2	GKV-Zielpopulation (Anteil: 88,14 %)	28

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

Schritt 1: Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) tragen

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Stichtag 12.07.2021, Berichtsjahr 2020) [13] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird angegeben, dass 903 lebende Patientinnen und Patienten im Jahr 2020 mit zystischer Fibrose im Register mit Verlaufsdaten im Alter von 6 bis 11 Jahren identifiziert wurden. Davon ist eine Anzahl von 899 genotypisiert [13]. Davon wiederum hat eine Anzahl von 381 eine F508del-Mutation und auf dem anderen Allel eine weitere Mutation, die keine F508del-Mutation ist (F508del heterozygot) [13]. Nochmals davon trägt eine Anzahl von 31 eine Gating-Mutation (inklusive R117H) auf dem 2. Allel [13].

Schritt 2: GKV-Zielpopulation

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 88,14 % [14,15] berechnet der pU 28 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren in der GKV-Zielpopulation, die eine heterozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 28 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU zieht die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus einem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [13]. Für das Berichtsjahr 2020 umfasst das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers 6648 Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [16]. Maßgeblich wäre stattdessen auf die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland Bezug zu nehmen. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Für diese Grundgesamtheit hat der pU im Rahmen eines früheren Verfahrens nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 die Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n = 8042) verwendet [17]. Zwar liegt im Berichtsband 2020 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [18] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen [19].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Für 2022 bis 2026 geht er von einer leicht

steigenden Prävalenz aus. Dies basiert laut pU auf einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 3,9 % (259 Patientinnen und Patienten entsprechend). Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2015 bis 2020 im Deutschen Mukoviszidose-Register [16,20-22] ermittelt hat.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die Angaben zu den Kosten im Abschnitt 3.2 und Abschnitt 4.4 gelten gleichermaßen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor [11] sowie für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [12].

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Ivacaftor [12].

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sowie für Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [11,12].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sowie für Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [11,12].

Gemäß Fachinformationen [11,12] sind für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg morgens 2 Tabletten mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor und abends 1 Tablette mit 75 mg Ivacaftor zu verabreichen. Bei einem Körpergewicht von \geq 30 kg sind morgens 2 Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor und abends 1 Tablette mit 150 mg Ivacaftor zu verabreichen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg und Ivacaftor (75 mg/Tablette und 150 mg/Tablette) korrekt den Stand

der Lauer-Taxe vom 01.01.2022 wieder. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg wurde zum 01.02.2022 erstmalig gelistet. Die Angaben des pU zu den Kosten entsprechen ebenfalls der Lauer-Taxe.

Für Ivacaftor mit 75 mg/Tablette und 150 mg/Tablette legt der pU jeweils die Packung zu je 28 Filmtabletten im Rahmen der Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zugrunde. Für Ivacaftor 150 mg/Tablette ist eine etwas wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar. Für Ivacaftor mit 150 mg/Tablette als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der pU korrekterweise die Packung mit 56 Filmtabletten zugrunde.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

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

Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor betragen 165 828,36 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass neu eingestellte Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor eingestellt werden. Außerdem werden Patientinnen und Patienten von Ivacaftor umgestellt werden, wobei stabil auf Ivacaftor eingestellte Patientinnen und Patienten nicht vorrangig umgestellt werden. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß den Fachinformationen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [11] bzw. Ivacaftor [12] ergeben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

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

Ivacaftor

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

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

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei für beide Wirkstoffkombinationen Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 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
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	28	Die Angaben des pU stellen in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.
a. Angabe des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; 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 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	156 562,19 +	–	–	239 532,81	Die Angaben des pU zu den Kosten von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA pro Patientin bzw. Patient sind für ein Körpergewicht < 30 kg plausibel und liegen für ein Körpergewicht ≥ 30 kg in plausibler Größenordnung, da der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von IVA zugrunde legt.
IVA		82 970,63 165 828,36	–	–		
a. Angaben des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IVA: Ivacaftor; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

Die Angaben in der Tabelle 9 zu den Kosten gelten gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

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

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

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kaftrio darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, muss das Vorliegen von mindestens einer F508del-Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Dosierung

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

Tabelle 1-20: Dosierungsempfehlung für Patienten ab 6 Jahren

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

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

Versäumte Dosis

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

dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen. Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind seit:

- der versäumten Morgendosis, soll der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Abenddosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.
- der versäumten Abenddosis, soll der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Die Morgen- und die Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1-21 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Kaftrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 1-22).

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

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

Tabelle 1-22: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)*	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
Morgens	Keine Dosisanpassung (zwei IVA/TEZ/ELX Tabletten)	Anwendung nicht empfohlen* Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten und einer IVA/TEZ/ELX Tablette an alternierenden Tagen	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.
Abends	Keine Dosisanpassung (eine IVA-Tablette)	Keine IVA-Tablette	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden
* Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein eindeutiger medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.			

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der SmPC).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, weil derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die für andere Anwendungsarten sprechen. Das Zerkauen oder Zerdrücken der Tablette wird nicht empfohlen.

Die Kaftrio-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete Speisen oder solche, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Ivacaftor

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

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

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco-Tabletten werden angewendet:

- *als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der SmPC).*
- *im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.*
- *im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).*

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1 der SmPC). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Die Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren sollte entsprechend den Angaben in Tabelle 1-20 erfolgen.

Tabelle 1-20: Dosierungsempfehlungen

	Morgens	Abends
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
6 bis < 12 Jahre, < 30 kg	Zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/Elexacaftor 50 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosis ist im Abstand von etwa 12 Stunden mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Patienten, die Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, ist zu raten, nicht mehr als eine Dosis eines der beiden Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 1-21 zu den Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

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

	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/Elexacaftor 50 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine Dosisanpassung speziell für diese Patientengruppe ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der SmPC)

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung bei Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg einmal täglich reduziert werden.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg jeden zweiten Tag oder weniger häufig reduziert werden.

Bei Anwendung als Abenddosis im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sind die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1-22 zu beachten.

Tabelle 1-22: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg und einer Tablette Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.*
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.*
12 Jahre und älter	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.* Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.*
• Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der SmPC		

Kinder und Jugendliche

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

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 der SmPC beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden, denn es liegen derzeit keine klinischen Daten vor, die andere Arten der Anwendung unterstützen.

Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. ClinicalTrials.gov. NCT04353817 - Title: A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817>.
4. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203(12): 1522-1532. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202102-0509OC>.
5. ClinicalTrials.gov. NCT04183790 - Title: Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A22-15, A22-21. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/>].
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, Gating-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-71_ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-mit-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, Gating-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-74_ivacaftor-mit-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H)) [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/700/>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H)) [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/697/>.
11. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April. 2021.
12. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kalydeco 75 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: April [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527>.
13. Statistical Consulting Data Science. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex. Mutationen bei Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren. 2021.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF21Bund_Juli 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Bevölkerungsstand zum 30.06.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
16. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 30.11.2021]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. LLumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
18. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose? [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 03.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf.
20. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 30.11.2021]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf.
21. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 30.11.2021]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.
22. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

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

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

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

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, TOF	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

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

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

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

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

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

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

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

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

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