

**Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor  
(Kombination mit Ivacaftor; zystische  
Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation,  
andere / unbekannte Mutation, heterozygot)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-126

Version: 1.0

Stand: 23.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1730

DOI: 10.60584/A23-126

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, andere / unbekannt Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

05.12.2023

**Interne Projektnummer**

A23-126

**DOI-URL**

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-126>

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, andere / unbekannte Mutation, heterozygot); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-126>.

**Schlagwörter**

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

**Keywords**

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

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Michael Barker

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**

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

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Selver Altin
- Kirsten Janke
- Maximilian Kind
- Ulrike Lampert
- Jona Lilienthal
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen.

### **Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung**

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (d. h. von 2 bis einschließlich 5 Jahren), die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions(MF)-, keine Gating(inklusive der R117H-Mutation)- und keine Restfunktions(RF)-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.12.2023 übermittelt.

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.

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

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

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

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

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
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 [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Offenlegung von Beziehungen (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“. 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
Barker, Michael	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.14</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.15</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.16</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.18</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.19</b>

## I Tabellenverzeichnis

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

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
CF	zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
ELX	Elexacaftor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
MF	Minimalfunktion
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RF	Restfunktion
SGB	Sozialgesetzbuch
TEZ	Tezacaftor

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.12.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor genannt) im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions (MF)-, keine Gating (inklusive der R117H-Mutation)- und keine Restfunktions (RF)-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist (nachfolgend „andere / unbekannte Mutation“ genannt).

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 <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere / unbekannte Mutationen“ genannt  c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion</p>	

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

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

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu nicht vergleichenden Studien 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 in unterschiedlichen Altersgruppen, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen, 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 für die Population der vorliegenden Fragestellung 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 von anderen Patientengruppen auf die für die vorliegende Fragestellung relevante Zielpopulation. Dafür berücksichtigt der pU insgesamt 5 Studien.

Die Argumentation des pU basiert primär auf Ergebnissen der 1-armigen Studie VX20-445-111 sowie der dazugehörigen Verlängerungsstudie VX20-445-112, auf deren Basis die Zulassungserweiterung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor für die vorliegende Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren erfolgte. Darüber hinaus berücksichtigt der pU die RCT VX17-445-102 sowie die RCT VX19-445-116 und die 1-armige Studie VX18-445-106. In allen Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die u. a. heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen – jeweils in unterschiedlichen Altersgruppen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre und ab 12 Jahre). Für die Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen führt der pU in Modul 4 E 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. Folglich könnten Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation

auf dem 2. Allel als „konservative Schätzung“ auf Patientinnen und Patienten mit einer heterozygoten F508del-Mutation und einer anderen / unbekannt Mutation auf dem 2. Allel übertragen 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 bezieht sich der pU auf mehrere Studien, in denen u. a. Patientinnen und Patienten mit einer F508del-Mutation im CFTR-Gen und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel in unterschiedlichen Altersgruppen eingeschlossen wurden. Der pU argumentiert dabei 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 heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf die Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen nicht möglich.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere / unbekannte Mutationen“ genannt</p> <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 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 mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions(MF)-, keine Gating(inklusive der R117H-Mutation)- und keine Restfunktions(RF)-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist (nachfolgend „andere / unbekannte Mutation“ genannt).

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 <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere / unbekannte Mutationen“ genannt  c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Der pU gibt zudem an, dass alle Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren, erhalten sollten. Dies ist sachgerecht.

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

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Stand zum 15.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 05.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 18.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

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

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung für nicht vergleichende Studien mit der Intervention durch, identifiziert jedoch keine relevante Studie. Eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Trotz fehlender Evidenz beansprucht der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen, indem er den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen Altersgruppen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre und ab 12 Jahre), die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen, 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 für die Population der vorliegenden Fragestellung 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 von anderen Patientengruppen auf die für die vorliegende Fragestellung relevante Zielpopulation. Dafür berücksichtigt der pU insgesamt 5 Studien, in denen Patientinnen und Patienten mit einem anderen Mutationstyp als die Zielpopulation in unterschiedlichen Altersgruppen, die zum Teil von der Zielpopulation abweichen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre und ab 12 Jahre), eingeschlossen wurden.

Die Argumentation des pU basiert primär auf Ergebnissen der 1-armigen Studie VX20-445-111 [2] sowie der dazugehörigen Verlängerungsstudie VX20-445-112 [3], auf deren Basis die Zulassungserweiterung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor für die vorliegende Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren erfolgte. Eingeschlossen wurden in diesen Studien jeweils Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen bzw. die homozygot für die F508del-Mutation sind. In Modul 4 E stellt der pU ausschließlich Ergebnisse der Studie VX20-445-111 (für eine Teilpopulation mit einer F508del/MF-Mutation im CFTR-Gen) dar. Informationen zu beiden Studien lassen sich den Dossierbewertungen zu den Aufträgen A23-122 [4] und A23-123 [5] entnehmen. Darüber hinaus berücksichtigt der pU die RCT VX17-445-102 [6], welche in der Dossierbewertung zum Auftrag A20-83 [7] beschrieben ist, sowie die RCT VX19-445-116 [8] und die 1-armige Studie VX18-445-106 [9] welche in der Dossierbewertung zu den Aufträgen A22-15 und A22-21 [10] beschrieben sind. Eingeschlossen wurden in diesen Studien jeweils Patientinnen und Patienten in einer höheren Altersgruppe und mit einem anderen Mutationstyp als die relevante Zielpopulation. Dies umfasst Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (VX19-445-116) sowie Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102), die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen bzw. Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die entweder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen oder homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (VX18-445-106).

Für die Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen führt der pU in Modul 4 E 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. Folglich könnten Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel als „konservative Schätzung“ auf Patientinnen und Patienten mit einer heterozygoten F508del-Mutation und einer anderen / unbekanntem Mutation auf dem 2. Allel übertragen werden. Der pU beschreibt, dass das Ansprechen der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar sehr heterogen sein kann, aber Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-

Mutation auf dem 2. Allel den ungünstigsten Fall bei einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor repräsentieren, sodass die Wirksamkeit der Intervention auf das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit einer anderen / unbekannt Mutation überwiegend die Wirksamkeit auf das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit einer MF-Mutation übersteigen sollte. Darüber hinaus verweist der pU auf die breite Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor für alle Patientinnen und Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen und die Einschätzung klinischer Experten.

### **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, sodass ein Vergleich mit einer anderen Altersgruppe bzw. mit einem anderen Mutationstyp nicht möglich ist. Darüber hinaus liegen im Dossier auch keine Studien oder sonstige Informationen vor, um den Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für das zu bewertende Anwendungsgebiet einzuschätzen.

Für die Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen bezieht sich der pU auf mehrere Studien (VX20-445-111, VX20-445-112, VX17-445-102, VX19-445-116 und VX18-445-106), in denen u. a. Patientinnen und Patienten mit einer F508del-Mutation im CFTR-Gen und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel in unterschiedlichen Altersgruppen eingeschlossen wurden. Der pU argumentiert dabei 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 heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf die Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen nicht möglich.

Darüber hinaus beschreibt der pU in Modul 3 E des Dossiers selbst, dass Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine von vielen Mutationen auf dem 2. Allel aufweisen können. Dabei könne die jeweilige Mutation das gebildete CFTR-Protein und dessen Ansprechen auf die CFTR-Modulation unterschiedlich beeinflussen, woraus eine große Heterogenität im klinischen Bild dieser Patientinnen und Patienten resultiere. Auf Basis dessen bleibt unklar, inwiefern die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Zielpopulation mit diversen Mutationen auf dem 2. Allel des CFTR-Gens mit Patientinnen und Patienten, die ausschließlich eine MF-Mutation auf dem 2. Allel des CFTR-Gens aufweisen, verglichen werden kann.

Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) merkt im Rahmen der Zulassungserweiterung [11] an, dass die Datenlage für Patientinnen und Patienten im Alter

von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, unzureichend ist und dass es Unklarheiten bezüglich des optimalen Alters für den Therapiebeginn mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gibt. Daher wurde der pU von der EMA damit beauftragt, vergleichende Evidenz für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen im Rahmen einer Post-authorisation Efficacy Study (PAES) zu erheben. Das entsprechende Studienprotokoll ist der EMA dabei bis Juni 2024 vorzulegen, der finale Bericht wird für Dezember 2029 erwartet [11].

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine MF-, keine Gating- (inklusive der R117H-Mutation) und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere / unbekannte Mutationen“ genannt  c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen Altersgruppen mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf das vorliegende Anwendungsgebiet überträgt, und einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med 2023; 208(1): 59-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0084OC>.
3. Vertex Pharmaceuticals. Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Participants 2 Years and Older [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05153317>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) [online]. 2024. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-122>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) [online]. 2024. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-123>.
6. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med 2019; 381(19): 1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-83\\_ivacaftor\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-83_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
8. Vertex Pharmaceuticals. 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: 15.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817>.
9. 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://doi.org/10.1164/rccm.202102-0509OC>.

10. 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 [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL:

[https://www.iqwig.de/download/a22-15-und-a22-21\\_ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-und-ivacaftor\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-15-und-a22-21_ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-und-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

11. European Medicines Agency. Kaftrio; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff:

26.01.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0033-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor+ Ivacaftor*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

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

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

<b>Suchstrategie</b>
(Ivacaftor OR VX-770) AND (Tezacaftor OR VX-661) AND (Elxacaftor OR VX-445) [Other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
(Ivacaftor* OR VX-770 OR (VX 770) OR VX770) AND (Tezacaftor* OR VX-661 OR (VX 661) OR VX661) AND (Elxacaftor* OR VX-445 OR (VX 445) OR VX44)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
(Ivacaftor OR VX-770 OR VX 770 OR VX770) AND (Tezacaftor OR VX-661 OR VX 661 OR VX661) AND (Elxacaftor OR VX-445 OR VX 445 OR VX445)

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### **Anwendungsgebiete**

*Kaftrio-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der CF bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.*

### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

### **Dosierung**

*Pädiatrische Patienten von 2 bis unter 6 Jahren sollten entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1-14 behandelt werden.*

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren

Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddos
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor/ 80 mg Elexacaftor:	Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor:
	≥ 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor:

*Die Morgen- und Abenddosis sollten zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden.*

### Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

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

### **Besondere Patientengruppen**

#### Eingeschränkte Leberfunktion

*Die Behandlung wird bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren 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 3 der SmPC).*

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

*Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen.*

#### 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.*

#### **Kinder und Jugendliche**

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.*

*Es liegen keine Daten vor.*

#### **Art der Anwendung**

*Zum Einnehmen. Der gesamte Inhalt jedes Granulatbeutels sollte mit einem Teelöffel (5 ml) altersgerechter weicher Nahrung oder Flüssigkeit vermischt und die Mischung vollständig verzehrt werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine Zwischenmahlzeit sollte unmittelbar vor oder nach der Einnahme eingenommen werden.*

#### **Gegenanzeigen**

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

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.8
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.13</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.11

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
MF	Minimalfunktion
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RF	Restfunktion

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

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktion(MF)-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine Restfunktion(RF)-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist (andere / unbekannte Mutation). Bei der Zielpopulation handelt es sich um eine Population, um die die Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [1] nun erweitert wurde. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor angewendet.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

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

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

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Deutschen Mukoviszidose-Register im Alter von 2 bis 5 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2022,	643
	davon mit einer Genotypisierung,	630
	davon mit einer heterozygoten F508del-Mutation,	262
	davon mit einer Mutation <sup>a</sup> auf dem 2. Allel, die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	38
2	GKV-Zielpopulation (Anteil: 86,81 %)	33
a. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere / unbekannte Mutationen“ genannt GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Restfunktion		

### Schritt 1

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Stichtag 12.06.2023, Berichtsjahr 2022) [2] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird angegeben, dass 643 lebende Patientinnen und Patienten im Jahr 2022 mit zystischer Fibrose im Register mit Verlaufsdaten im Alter von 2 bis 5 Jahren identifiziert wurden. Davon ist eine Anzahl von 630 genotypisiert [2]. Davon wiederum hat eine Anzahl von 262 eine F508del-Mutation und auf dem anderen Allel eine weitere Mutation, die keine F508del-Mutation ist (F508del heterozygot) [2]. Nochmals davon trägt eine Anzahl von 38 eine Mutation auf dem 2. Allel [2], die keine Minimalfunktion(MF)-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine Restfunktion(RF)-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist (andere / unbekannte Mutation).

### Schritt 2

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 86,81 % [3,4] berechnet der pU eine Anzahl von 33 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren in der GKV-Zielpopulation, die eine heterozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen.

#### II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 33 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 [2]. Für das Berichtsjahr 2022 umfasst das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers 6973 Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [5]. 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 [6]. Zwar liegt im Berichtsband 2022 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist bereits in Verfahren aus dem Jahr 2020 [7] gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbandes) von einer Anzahl von bis zu 8000 und inzwischen mehr als 8000 [8] Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Für 2023 bis 2027 geht er von einer leicht steigenden Prävalenz aus. Dies basiert laut pU auf einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register erfassten Betroffenen um etwa 3,5 % (234 Patientinnen und Patienten entsprechend). Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2015 bis 2021 im Deutschen Mukoviszidose-Register [9-13] ermittelt hat.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	33	Die Angabe des pU stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Der maßgebliche Grund ist, dass sie sich auf Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Deutschen Mukoviszidose-Register bezieht und ohne diese Einschränkungen von einer höheren Patientenzahl auszugehen ist.
<p>a. Angabe des pU  b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere / unbekannte Mutationen“ genannt</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Restfunktion; TEZ: Tezacaftor</p>			

## **II 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Es wird davon ausgegangen, dass auch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten und dementsprechend zusätzliche Kosten für BSC anfallen. Im Folgenden werden nur die Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor bewertet. Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [1].

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [1].

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

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (60 mg/40 mg/80 mg sowie 75 mg/50 mg/100 mg Granulat) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2023, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor (59,5 mg Granulat) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2023, der erstmaligen Listung, wieder. Für Ivacaftor (75 mg Granulat) steht für den vom pU angegebenen Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2023 eine etwas wirtschaftlichere Packungsgröße (56 Stück) als die vom pU herangezogene (28 Stück) zur Verfügung.

#### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

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

#### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor betragen laut den Angaben des pU 198 089,41 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind für ein Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg plausibel. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für ein Körpergewicht  $\geq 14$  kg legt der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde. Die Jahrestherapiekosten für die Körpergewichtskategorie liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>c</sup> , die keine MF-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	127 128,85 + 70 960,56	0	0	198 089,41	Die Angaben des pU zu den Kosten von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA pro Patientin bzw. Patient sind für ein Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg plausibel und liegen für ein Körpergewicht ≥ 14 kg in plausibler Größenordnung, da der pU nicht die etwas wirtschaftlichere Packung von IVA zugrunde legt.
BSC		patientenindividuell				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU  b. Es entstehen zusätzliche Kosten für eine Behandlung mit BSC. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.  c. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere / unbekannte Mutationen“ genannt</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Restfunktion; TEZ: Tezacaftor</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor. Er geht davon aus, dass sukzessive alle noch infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor behandelt werden könnten.

### II 3 Literatur

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

1. Vertex. Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statistical Consulting Data Science. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex; Mutationen bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren. 2023.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln\_KF22Bund\_Juni 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 06.09.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen); Bevölkerungsstand zum 31.03.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 25.01.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
5. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 11.01.2024]. URL: <https://www.muko.info/was-wir-tun/register/publikationen/berichtsband>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / 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](https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf).
7. 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](https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf).
8. Mukoviszidose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose (CF)? [online]. 2024 [Zugriff: 11.01.2024]. URL: <https://www.muko.info/mukoviszidose/ueber-die-erkrankung#>.
9. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/was\\_wir\\_tun/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2021.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2021.pdf).

10. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/was\\_wir\\_tun/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2017.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2017.pdf).
11. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/was\\_wir\\_tun/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf).
12. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/was\\_wir\\_tun/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2019.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf).
13. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/was\\_wir\\_tun/register/berichtsbaende/Berichtsband\\_2020.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf).