

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Zystische Fibrose, mindestens 1 Nicht- Klasse-I-Mutation, ≥ 6 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-79

Version: 1.0

Stand: 29.09.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2356

DOI: 10.60584/A26-79

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Zystische Fibrose, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, ≥ 6 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.06.2026

Interne Projektnummer

A26-79

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-79>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Zystische Fibrose, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, ≥ 6 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-79>.

Schlagwörter

Deutivacaftor, Tezacaftor, Vanzacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT05033080, NCT05076149

Keywords

Deutivacaftor, Tezacaftor, Vanzacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT05033080, NCT05076149

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas 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

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

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna Stahl-Pehe
- Christiane Balg
- Stefan Kobza
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Anke Schulz
- Dorothea Sow
- Barbara Spix

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen aufweisen.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2026 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den GBA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

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 GBA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA 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 GBA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der GBA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der GBA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des GBA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des GBA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des GBA (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

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom GBA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des GBA [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
Wager, Thomas	ja	ja	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

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.19
I 3.2 Studiencharakteristika	I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.34
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.34
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.43
I 4.3 Ergebnisse	I.45
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.56
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.58
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.58
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.64
I 6 Literatur.....	I.67
I Anhang A Suchstrategien.....	I.71
I Anhang B Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ und BMI	I.72
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.74
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.85

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor	I.6
Tabelle 3: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.23
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor	I.26
Tabelle 9: Angaben zur laufenden Behandlung zu Studienbeginn und zur Begleitbehandlung während der Studie – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.30
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.33
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.35
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.44
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor	I.46

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Ereignisanzahl pro Zeit) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor.....	I.48
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor.....	I.49
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor.....	I.59
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.64
Tabelle 18: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.65
Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.72
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-102)	I.75
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-102)	I.76
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-102)	I.77
Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-102)	I.78
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-103)	I.80
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-103)	I.82
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-103)	I.82
Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-103)	I.83

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
CF	Cystic Fibrosis (zystische Fibrose)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
F/F	homozygot für F508del-Mutation
F/G	heterozygot für F508del- und Gating-Mutation
F/MF	heterozygot für F508del- und Minimalfunktionsmutation
F/RF	heterozygot für F508del- und Restfunktionsmutation
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained virological response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor (im Folgenden Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung werden die RCTs VX20-121-102 und VX20-121-103 eingeschlossen, in denen jeweils Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor verglichen wurde. Das Design der Studien ist bis auf wenige Punkte vergleichbar. Die in die Studie VX20-121-102 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten

heterozygot für die F508del-Mutation sein und zusätzlich eine Minimalfunktions(MF)-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die entweder zu keinem translatierten CFTR-Protein führt oder die auf Grundlage von In-vitro-Tests nicht auf Tezacaftor, Vanzacaftor oder Tezacaftor/Vanzacaftor anspricht (F/MF-Genotyp). In die Studie VX20-121-103 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die 1 der folgenden Mutationen aufwiesen: homozygot für die F508del-Mutation (F/F-Genotyp) oder heterozygot für die F508del-Mutation und 1 Gating-Mutation (F/G-Genotyp) oder 1 Restfunktions(RF)-Mutation (F/RF-Genotyp), oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist (auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation).

In beiden Studien mussten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ein FEV₁ von ≥ 40 % und ≤ 90 % des standardisierten Normwerts aufweisen, wenn sie eine CFTR-Modulator-Therapie erhielten. Patientinnen und Patienten, die keine CFTR-Modulator-Therapie erhielten, mussten ein FEV₁ von ≥ 40 % und ≤ 80 % des standardisierten Normwerts aufweisen. Nach Einschätzung der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes musste eine stabile Erkrankung vorliegen.

In der Studie VX20-121-102 wurden insgesamt 405 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (N = 200) oder mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (N = 205) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁ während der Run-in-Phase (< 70 % vs. ≥ 70 % des standardisierten Normwerts), Schweißchloridkonzentration während der Run-in-Phase (< 30 mmol/L vs. ≥ 30 mmol/L), sowie vorheriger Einnahme von CFTR-Modulatoren (ja vs. nein).

In der Studie VX20-121-103 wurden insgesamt 574 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (N = 285) oder mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (N = 289) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁ während der Run-in-Phase (< 70 % vs. ≥ 70 % des standardisierten Normwerts), Schweißchloridkonzentration während der Run-in-Phase (< 30 mmol/L vs. ≥ 30 mmol/L), vorheriger Einnahme von CFTR-Modulatoren (ja vs. nein), sowie Genotypgruppe (F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation).

In beiden Studien erhielten die Patientinnen und Patienten in der 4-wöchigen Run-in-Phase täglich Ivacaftor/Tezacaftor/ Elxacaftor + Ivacaftor. Die Behandlungsdauer betrug jeweils 52 Wochen.

Primärer Endpunkt beider Studien war die absolute Veränderung des FEV₁ (als Anteil des standardisierten Normwerts [in %]) gegenüber Studienbeginn bis Woche 24.

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse inhaltlich nicht sinnvoll

In der Studie VX20-121-102 wurden Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp eingeschlossen, bei denen nur 1 Allel zum Ansprechen auf eine Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bzw. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor beitragen konnte. Demgegenüber wurden in die Studie VX20-121-103 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen aufgrund des Genotyps überwiegend beide Allele zum Ansprechen auf eine Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bzw. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor beitragen konnten oder eine CFTR-Restfunktion vorhanden war. In diesen Fällen kann die Funktion des CFTR-Proteins unter Therapie folglich besser wiederhergestellt werden als bei Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp. Darüber hinaus zeigt sich das deutlich unterschiedliche Ansprechen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulation mit F/MF-Genotyp ebenfalls in den zentralen Endpunkten pulmonale Exazerbationen und schwere pulmonale Exazerbationen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten erscheint vor diesem Hintergrund inhaltlich nicht sinnvoll. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der ebenfalls keine metaanalytische Zusammenfassung der Daten vorlegt.

Übertragung der Ergebnisse der RCTs VX20-121-102 und VX20-121-103 auf das gesamte Anwendungsgebiet nicht möglich

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst deutlich mehr als die für eine Teilnahme an den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 qualifizierenden Mutationen. Eine Informationsbeschaffung für nicht vergleichende Studien mit der Intervention bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die ggf. für die weiteren vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen vorliegen könnten, führt der pU nicht durch.

Altersübergreifende Übertragung

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen übertragen werden können. Zur Stützung der Übertragung der Ergebnisse zieht der pU die Ergebnisse für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-ansprechenden Mutation (inklusive F508del-Mutation) im CFTR-Gen aus Teil B, Kohorte 1 der 1-armigen Beobachtungsstudie VX21-121-105 heran.

Dem Evidenztransfer wird nicht gefolgt. Maßgeblich dafür ist, dass für die Zielpopulation (6- bis 11-Jährige) keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Der pU hat zwar 6 Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, jedoch zu keiner dieser

Studien eine Aufbereitung der verfügbaren Informationen und Ergebnisse vorgelegt. Daher lässt sich der Behandlungseffekt in der Zielpopulation (6- bis 11-Jährige) nicht abschätzen.

Mutationsübergreifende Übertragung

Im Rahmen des Evidenztransfers von anderen Genotypen überträgt der pU die Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt sind, jedoch vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Da dieser Evidenztransfer nach Genotypen sowohl in derselben Altersgruppe ab 12 Jahren als auch in der Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren erfolgen soll, stellt letztere eine alters- und mutationsübergreifende Übertragung dar.

Der mutationsübergreifenden Übertragung kann nicht gefolgt werden, da der pU keine vergleichenden klinischen Daten zu Patientinnen und Patienten mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen vorlegt. Bei der alters- und mutationsübergreifenden Übertragung bestehen zusätzlich die bei der altersübergreifenden Übertragung genannten Einschränkungen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität, jegliche pulmonale Exazerbationen, schwere pulmonale Exazerbationen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (beide erhoben über den CFQ-R) wird für beide Studien als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen wird für beide Studien als hoch bewertet. Die Auswertungen beinhalten zwar nicht den PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“; es sind jedoch weitere Ereignisse enthalten, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Zusätzlich ist bei den schweren UEs unklar, welche Referenzbereiche bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten für die Schweregradeinteilung zugrunde gelegt wurden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für beide Studien liegen keine geeigneten Auswertungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr) vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere pulmonale Exazerbationen

In der Studie VX20-121-102 zeigt sich für den kombinierten Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen, bestehend aus Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung, auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor. Insgesamt ergibt sich für die Population der Studie VX20-121-102 (Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp) ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor. In der Studie VX20-121-103 zeigt sich auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Population der Studie VX20-121-103 (Patientinnen und Patienten mit den Genotypen F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (CFQ-R)

Für die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und für die nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhobene Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung, sowie für die nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhobenen Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen***SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Die vorliegende Fragestellung umfasst Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren legt der pU keine vergleichenden Daten vor. Aus der Studie VX20-121-102 liegen Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren vor, die heterozygot bezüglich F508del- und MF-Mutation (F/MF-Genotyp) sind. Aus der Studie VX20-121-103 liegen Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit den Genotypen F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation vor.

Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und heterozygot bezüglich F508del- und MF-Mutation (F/MF-Genotyp) sind, zeigt sich ein positiver Effekt von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor im Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen der Kategorie Morbidität. Der Effekt ist nicht quantifizierbar, da zwar anzunehmen ist, dass nicht schwere Ereignisse den Effekt nicht gänzlich infrage stellen, aber dennoch eine Unsicherheit über die Größe des Effektes verbleibt. Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit F/MF-Genotyp einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor.

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, bei denen ein F/F-Genotyp, F/G-Genotyp, F/RF-Genotyp oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist, vorliegt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor.

Tabelle 3: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen		
von 6 bis 11 Jahren	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt (keine relevante Studie)
ab 12 Jahren und F/MF-Genotyp		Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie ^b)
ab 12 Jahren und den Genotypen F/F, F/G, F/RF oder auf IVA/TEZ/ELX ansprechend exklusive F508del-Mutation		Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie ^c)
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie VX20-121-102 wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation waren und zusätzlich eine MF-Mutation im CFTR-Gen aufwiesen. Eine MF-Mutation war definiert als Mutation, die entweder dazu führt, dass kein CFTR-Protein translatiert wird, oder die gemäß In-vitro-Tests nicht auf Tezacaftor, Vanzacaftor oder Tezacaftor/Vanzacaftor anspricht. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit anderen dem F/MF-Genotyp zugrunde liegenden MF-Mutationen, welche nicht von der Studie VX20-121-102 aber vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, übertragen werden können. c. In die Studie VX20-121-103 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die 1 der folgenden Mutationen aufwiesen: homozygot für die F508del-Mutation (F/F) oder heterozygot für die F508del-Mutation und 1 Gating-Mutation (F/G) oder 1 Restfunktionsmutation (F/RF), oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend exklusive F508del-Mutation). CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; F/F: homozygot für F508del-Mutation; F/G: heterozygot für F508del- und Gating-Mutation; F/MF: heterozygot für F508del- und Minimalfunktionsmutation; F/RF: heterozygot für F508del- und Restfunktionsmutation; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IVA: Ivacaftor; TEZ: Tezacaftor		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor (im Folgenden Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor, sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 27.05.2026)
- bibliografische Recherche zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (letzte Suche am 30.04.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (letzte Suche am 28.04.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (letzte Suche am 27.05.2026)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.05.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.05.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (letzte Suche am 10.07.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie zum direkten Vergleich von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

In die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) VX20-121-102 und VX20-121-103 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufwiesen. Die in die Studie VX20-121-102 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten heterozygot für die F508del-Mutation sein und zusätzlich eine Minimalfunktions(MF)-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (F/MF-Genotyp). In die Studie VX20-121-103 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossenen, die 1 der folgenden Mutationen aufwiesen: homozygot für die F508del-Mutation (F/F-Genotyp) oder heterozygot für die F508del-Mutation und 1 Gating-Mutation (F/G-Genotyp) oder 1 Restfunktions(RF)-Mutation (F/RF-Genotyp), oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist (auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation). Ergänzend legt der pU Ergebnisse aus Teil A der

Studie VX20-121-104 vor, einer offene Verlängerungsstudie der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst deutlich mehr als die für eine Teilnahme an den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 qualifizierenden Mutationen. Eine Informationsbeschaffung für nicht vergleichende Studien mit der Intervention bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die ggf. für die weiteren vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen vorliegen könnten, führt der pU nicht durch.

Aufgrund fehlender RCTs für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren führt der pU zusätzlich sowohl eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch für weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren durch. Als nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert der pU die 1-armige Beobachtungsstudie VX21-121-105 [2]. Ergänzend legt der pU die Studie VX22-121-106, eine offene Verlängerungsstudie für Patientinnen und Patienten aus Teil B, Kohorte 1 der Studie VX21-121-105, vor. Darüber hinaus identifiziert der pU 6 weitere Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die er jedoch nicht zur Nutzenbewertung heranzieht.

Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens für das gesamte Anwendungsgebiet

In die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 wurden wie bereits beschrieben Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die entweder einen F/MF-Genotyp aufwiesen (VX20-121-102) oder einen F/F-, F/G- oder F/RF-Genotyp oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist (auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation) (VX20-121-103). Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst jedoch auch die Altersklasse von 6 bis 11 Jahren sowie weitere seltene Mutationen, die in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 nicht untersucht wurden. Aus diesem Grund überträgt der pU alters- und mutationsübergreifend die Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 auf die nicht mit der Studie abgedeckten Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Dem Evidenztransfer wird nicht gefolgt. Das Vorgehen des pU wird nachfolgend beschrieben und eingeordnet.

Altersübergreifende Übertragung

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen übertragen werden können. Zur Stützung der Übertragung der Ergebnisse zieht der pU die Ergebnisse der 1-armigen Beobachtungsstudie VX21-121-105 heran. Diese Studie schloss Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/

Elexacaftor-ansprechenden Mutation (inklusive F508del-Mutation) im CFTR-Gen ein. Die Patientinnen und Patienten mussten ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV_1) von $\geq 60\%$ des für Alter, Geschlecht und Körpergröße standardisierten Normwerts aufweisen sowie eine nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes stabile zystische Fibrose. Vor Beginn der Studienbehandlung erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer bereits für ≥ 28 Tage eine Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, entweder im Rahmen der Screeningphase oder einer 4-wöchigen Einleitungsphase. Anschließend erhielten die Patientinnen und Patienten Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor über einen Zeitraum von 24 Wochen. Der pU zieht die Daten aus Teil B der Kohorte 1 für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren heran. Er begründet die altersübergreifende Übertragung mit einer aus seiner Sicht angemessenen Vergleichbarkeit der Populationen. Neben der zugrundeliegenden genetischen Ursache der Erkrankung sei auch das Erscheinungsbild der Erkrankung identisch, wobei er gleichzeitig beschreibt, dass aufgrund des progredienten Verlaufs altersabhängige Unterschiede zu erwarten sind. Auf Basis des identischen Wirkmechanismus sowie der konsistenten pharmakokinetischen Exposition zwischen den Patientinnen und Patienten der unterschiedlichen Altersgruppen seien die Kriterien für eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit erfüllt. Der pU nennt als maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren identisch ist. Zudem seien laut Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) die in der Studie VX21-121-105 beobachteten Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor konsistent mit den Ergebnissen der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 [3]. Darüber hinaus verweist der pU u. a. auf ein früheres Nutzenbewertungsverfahren, in dem der Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor altersübergreifend übertragen wurde [4].

Dem Evidenztransfer wird nicht gefolgt. Maßgeblich dafür ist, dass für die Zielpopulation (6- bis 11-Jährige) keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten basiert die Argumentation des pU zur Übertragung der Ergebnisse zwischen verschiedenen Altersgruppen somit ausschließlich auf dem Vergleich von Ergebnissen zur Behandlung mit der Intervention (auf Basis der 1-armigen Studie VX21-121-105). Der pU hat zwar 6 Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, jedoch zu keiner dieser Studien eine Aufbereitung der verfügbaren Informationen und Ergebnisse vorgelegt. Der pU begründet dies damit, dass die von ihm identifizierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend vergleichbar seien, um indirekte Vergleiche durchzuführen. Er führt als Begründung die Vorbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor während der Einleitungsphase der Studie VX21-121-105 an, wodurch sich die Patientinnen und Patienten dieser Studie von den anderen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden. Hierzu ist anzumerken, dass ein Evidenztransfer zwar grundsätzlich durch indirekte Vergleiche in der Zielpopulation gestützt werden kann, dies ist aber keine zwingende Voraussetzung. Zumindest müssen jedoch alle

verfügbaren Daten zur Zielpopulation – auch auf Vergleichsseite – aufbereitet werden, damit eine qualitative Gesamtbeurteilung der Datensituation für den Evidenztransfer ermöglicht wird. Da keine Daten aufbereitet wurden, lässt sich der Evidenztransfer nicht abschließend beurteilen.

Weitere Unsicherheiten bestehen aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zur Ausgangspopulation (≥ 12 -Jährige) und der Studie VX21-121-105 zur Zielpopulation (6- bis 11-Jährige). Bei der zystischen Fibrose handelt es sich, wie der pU ebenfalls beschreibt, um eine progrediente Erkrankung. Dies bedeutet, dass bei jüngeren Patientinnen und Patienten grundsätzlich von einer weniger ausgeprägten Symptomatik auszugehen ist. Dementsprechend wiesen die in die Studie VX21-121-105 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Gegensatz zu den Patientinnen und Patienten in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 durchschnittlich normale Werte für den FEV₁ auf. Unterschiede beim FEV₁ sind allerdings nicht nur durch den progredienten Erkrankungsverlauf, sondern auch durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien bedingt (≥ 40 % in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103, ≥ 60 % in der Studie VX21-121-105). Im Vergleich zur Studie VX21-121-105 war in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 die Prävalenz einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* in den letzten 2 Jahren vor Screening rund 4-mal höher und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 laufenden Antibiotikatherapie zu Baseline etwa doppelt so groß. Hinzu kommen unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauern von 52 Wochen in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 und 24 Wochen in der Studie VX21-121-105, die die Vergleichbarkeit erschweren.

Mutationsübergreifende Übertragung

Im Rahmen des Evidenztransfers von anderen Genotypen überträgt der pU die Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt sind, jedoch vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Da dieser Evidenztransfer nach Genotypen sowohl in derselben Altersgruppe ab 12 Jahren als auch in der Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren erfolgen soll, stellt letzterer eine alters- und mutationsübergreifende Übertragung dar.

Für den Evidenztransfer von anderen Genotypen verweist der pU auf den Wirkmechanismus von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC). Demnach würde eine CFTR-Mutation, die gemäß In-vitro-Daten auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angesprochen hat, wahrscheinlich auch bei Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zu einem klinischen Ansprechen führen. Darüber hinaus gäbe es weitere Mutationen, die im In-vitro-Assay ein Ansprechen auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor, nicht jedoch auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, zeigten. Der pU legt keine klinischen Daten zu diesen weiteren Mutationen vor,

sondern führt aus, dass aufgrund der Vielzahl der dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnenden Mutationen und deren Seltenheit nicht davon auszugehen sei, dass alle vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen in einer Studie untersucht werden können. Laut Bewertungsbericht der EMA muss der pU bis 2030 Wirksamkeitsdaten zu Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und weiteren seltenen Mutationen wie z. B. 2 Nicht-F508del-Mutationen vorlegen [3]. Der mutationsübergreifenden Übertragung kann nicht gefolgt werden, da der pU keine vergleichenden klinischen Daten zu Patientinnen und Patienten mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen vorlegt. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass sich die Symptome sowie die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankung zwischen den verschiedenen Mutationen erheblich unterscheiden können [5]. Bei der alters- und mutationsübergreifenden Übertragung bestehen zusätzlich die bei der altersübergreifenden Übertragung genannten Einschränkungen.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
VX20-121-102	ja	ja	nein	ja [6,7]	ja [8,9]	ja [10,11]
VX20-121-103	ja	ja	nein	ja [12,13]	ja [14,15]	ja [10,11]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des GBA und weitere öffentlich verfügbare Quellen GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX20-121-102	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose ▪ heterozygot für die F508del-Mutation und eine MF-Mutation^b im CFTR-Gen ▪ FEV₁ (als Anteil des für Alter, Geschlecht und Körpergröße vorhergesagten Mittelwerts)^c zum Zeitpunkt des Screenings $\geq 40\%$ und $\leq 90\%$^d bzw. $\leq 80\%$^e	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (N = 200) Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (N = 205)	Screening: bis zu 28 Tage Run-in-Phase ^f : 28 Tage Behandlung: 52 Wochen oder bis nicht akzeptable Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes oder Rücknahme der Einwilligungserklärung Beobachtung: 28 $\pm$ 7 Tage ^g	126 Zentren in Australien, Deutschland, Irland, Israel, Neuseeland, Portugal, Schweden, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 09/2021–11/2023 Datenschnitt: finaler präspezifizierter Datenschnitt	primär: absolute Veränderung des FEV ₁ % gegenüber Studienbeginn bis Woche 24 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX20-121-103	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose und ▪ 1 der folgenden Mutationen ▫ homozygot für die F508del-Mutation (F/F) - oder ▫ heterozygot für die F508del-Mutation und - eine Gating-Mutation (F/G) - oder - eine Restfunktionsmutation (F/RF) - oder ▫ ≥ 1 andere CFTR-Mutation^h ▪ FEV₁ (als Anteil des für Alter, Geschlecht und Körpergröße vorhergesagten Mittelwerts)^c zum Zeitpunkt des Screenings $\geq 40\%$ und $\leq 90\%$^d bzw. $\leq 80\%$^e	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (N = 285) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (N = 289)	Screening: bis zu 28 Tage Run-in-Phase ^f : 28 Tage Behandlung: 52 Wochen oder bis nicht akzeptable Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder Rücknahme der Einwilligungserklärung Beobachtung: 28 ± 7 Tage ^g	159 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 10/2021–11/2023 Datenschnitt: finaler präspezifizierter Datenschnitt	primär: absolute Veränderung des FEV ₁ % gegenüber Studienbeginn bis Woche 24 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Eine MF-Mutation ist definiert als eine Mutation, die entweder zu keinem translatierten CFTR-Protein führt oder auf Grundlage von In-vitro-Tests nicht auf Tezacaftor, Vanzacaftor oder Tezacaftor/Vanzacaftor anspricht. Wenn das Ergebnis des Screening-CFTR-Genotyps nicht vor der Randomisierung vorliegt, kann ein früherer Laborbericht über den CFTR-Genotyp herangezogen werden. c. Spirometrie-Messungen gemäß den Kriterien für Akzeptanz und Wiederholbarkeit der Amerikanischen Thoraxgesellschaft / Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (American Thoracic Society / European Respiratory Society) d. bei Patientinnen und Patienten, die eine CFTR-Modulator-Therapie erhalten e. bei Patientinnen und Patienten, die keine CFTR-Modulator-Therapie erhalten f. In der Run-in-Phase erhielten die Patienten und Patienten täglich Ivacaftor/Tezacaftor/ Elxacaftor + Ivacaftor. g. Die Nachbeobachtung war nicht erforderlich für Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss der 52-wöchigen Behandlung innerhalb von 28 Tagen in eine Weiterbehandlung mit einem CFTR-Modulator des pUs (kommerziell verfügbar oder im Rahmen eines Managed-Access-Programms oder einer offenen Studie bzw. einer anderen qualifizierten Studie des pUs bereitgestellt) übergangen. h. Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist. Wenn das Ergebnis des Screening-CFTR-Genotyps nicht vor der Randomisierung vorliegt, kann ein früherer Laborbericht über den CFTR-Genotyp herangezogen werden. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; F/F: homozygot für F508del-Mutation; F/G: heterozygot für F508del- und Gating-Mutation; F/MF: heterozygot für F508del- und Minimalfunktionsmutation; F/RF: heterozygot für F508del- und Restfunktionsmutation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor

Studie	Intervention	Vergleich
VX20-121-102 / VX20-121-103	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor, 250 mg/100 mg/20 mg, oral, 1-mal täglich morgens + entsprechende Placebotablette abends	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, 150 mg/100 mg/200 mg, oral, 1-tägig morgens + Ivacaftor 150 mg, oral, 1-tägig abends ^a
Dosisanpassungen wegen Toxizität nicht erlaubt		
- Therapieunterbrechungen erlaubt^b - bei nicht akzeptabler Toxizität Therapieabbruch		
Erlaubte Vorbehandlung		
Run-in-Phase: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (150 mg/100 mg/200 mg) + Ivacaftor (150 mg)		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
- Organtransplantationen oder hämatologische Transplantation - moderate und starke CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren (außer Ciprofloxacin) ≤ 2 Wochen vor der Run-in-Phase und während der Studie - andere Prüfpräparate als ein CFTR-Modulator des pU ≤ 28 Tage vor dem Screening oder 5 terminalen Halbwertszeiten (je nachdem was länger ist) und während der Studie - andere CFTR-Modulatoren des pU ab der 1. Einnahme von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bis zum Ende der Studienmedikation		
Erlaubte Begleitbehandlung		
- Fortsetzen einer seit ≥ 28 Tagen vor der Run-in-Phase stabilen Therapie für die zystische Fibrose: - inhalatives Tobramycin oder andere chronische inhalative Antibiotika: Beibehaltung während der gesamten Studiendauer - bei Zyklen mit und ohne inhalativen Antibiotika: Fortsetzen dieser Zyklen^c - bei Wechsel zwischen 2 verschiedenen Antibiotika: Fortsetzung dieses Wechsels während der Studie^c - Prednison oder Prednisolon ≤ 10 mg dauerhaft oder Prednison oder Prednisolon > 60 mg/Tag für höchstens 5 Tage		
a. 12 Stunden nach der Dosis am Morgen b. Eine Unterbrechung war zwingend erforderlich bei folgenden Leberwerten: ALT oder AST $> 8 \times$ ULN oder ALT oder AST $> 5 \times$ ULN > 2 Wochen oder ALT oder AST > 3 ULN + Totalbilirubin $> 2 \times$ ULN und / oder klinischer Ikterus; wenn eine Folgeuntersuchung die erhöhten ALT- oder AST-Werte bestätigte und keine andere Ursache identifiziert wurde, musste die Therapie abgebrochen werden, unabhängig davon, ob erhöhte Transaminase-Werte sich verbessert hatten. c. Die 1. Dosis Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor in der Run-in-Phase sollte so nah wie möglich am 1. Tag des Zyklus mit inhalativem Antibiotikum sein (z. B. ≤ 3 Tage) ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CYP: Cytochrome P450; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ULN: obere Grenze der Norm (Upper Limit of Norm)		

Die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sind abgeschlossene randomisierte, doppelblinde Studien zum Vergleich von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. In die Studie VX20-121-102 wurden Patientinnen und

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation waren und zusätzlich eine MF-Mutation im CFTR-Gen aufwiesen, die entweder zu keinem translatierten CFTR-Protein führt oder die auf Grundlage von In-vitro-Tests nicht auf Tezacaftor, Vanzacaftor oder Tezacaftor/Vanzacaftor anspricht (F/MF-Genotyp). In die Studie VX20-121-103 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die 1 der folgenden Mutationen aufwiesen: homozygot für die F508del-Mutation (F/F-Genotyp) oder heterozygot für die F508del-Mutation und 1 Gating-Mutation (F/R-Genotyp) oder 1 RF-Mutation (F/RF-Genotyp), oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist (auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation).

Sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 mussten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ein FEV₁ von ≥ 40 % und ≤ 90 % des standardisierten Normwerts aufweisen, wenn sie eine CFTR-Modulator-Therapie erhielten. Patientinnen und Patienten, die keine CFTR-Modulator-Therapie erhielten, mussten ein FEV₁ von ≥ 40 % und ≤ 80 % des standardisierten Normwerts aufweisen. Nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers musste eine stabile Erkrankung vorliegen. Ausgeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers die Ergebnisqualität beeinträchtigten oder ein zusätzliches Risiko bei Einnahme der Studienmedikamente darstellten. Dazu zählten u. a. Organtransplantationen, hämatologische Transplantation, Leberzirrhose mit portaler Hypertension und Leberschädigung mit Child-Pugh-Score ≥ 7 . Ausgeschlossen wurden ebenfalls Patientinnen und Patienten mit einer akuten Infektion der oberen oder unteren Atemwege oder einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Dosis Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in der Run-in-Phase. Zudem wurden Patientinnen und Patienten mit einer Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des Lungenstatus assoziiert sind, ausgeschlossen. Diese durften entweder innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung keine positive Atemwegskultur für diese Organismen aufweisen oder es wurden innerhalb der letzten 12 Monate vor der Einwilligungserklärung ≥ 2 Atemwegskulturen mit negativem Befund durchgeführt, wobei zwischen der ersten und der letzten Kultur ein Abstand von ≥ 3 Monaten liegen musste und die letzte Kultur innerhalb der letzten 6 Monate vor der Einwilligungserklärung durchgeführt werden musste.

In der Studie VX20-121-102 wurden insgesamt 405 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (N = 200) oder mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (N = 205) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁ während

der Run-in-Phase ($< 70\%$ vs. $\geq 70\%$ des standardisierten Normwerts), Schweißchloridkonzentration während der Run-in-Phase (< 30 mmol/L vs. ≥ 30 mmol/L), sowie vorheriger Einnahme von CFTR-Modulatoren (ja vs. nein).

In der Studie VX20-121-103 wurden insgesamt 574 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ($N = 285$) oder mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor ($N = 289$) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁ während der Run-in-Phase ($< 70\%$ vs. $\geq 70\%$ des standardisierten Normwerts), Schweißchloridkonzentration während der Run-in-Phase (< 30 mmol/L vs. ≥ 30 mmol/L), vorheriger Einnahme von CFTR-Modulatoren (ja vs. nein), sowie Genotypgruppe (F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation).

Alle Patientinnen und Patienten, die die letzte Visite der Studie VX20-121-102 bzw. VX20-121-103 abgeschlossen hatten und die jeweiligen Auswahlkriterien erfüllten, konnten in die 1-armige, offene Extensionsstudie VX20-121-104 übergehen.

Sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 erhielten die Patientinnen und Patienten in der 4-wöchigen Run-in-Phase täglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, um eine stabile Behandlung vor Beginn der Studienbehandlung zu etablieren. Die Behandlungsdauer betrug jeweils 52 Wochen. Die Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor erfolgte weitgehend entsprechend der Fachinformation [16]. Gemäß Fachinformation wird Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor in Abhängigkeit vom Körpergewicht (< 40 kg bzw. ≥ 40 kg) dosiert. Beide Studien sahen ausschließlich eine Dosierung vor, die mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg fachinformationskonform ist. In beiden Studien erhielt jedoch jeweils ≥ 1 Patientin bzw. ≥ 1 Patient mit einem Körpergewicht < 40 kg eine Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (siehe Tabelle 8), die im Vergleich zur Fachinformation überdosiert war. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der weit überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten ≥ 40 kg wog und mit der für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zugelassenen Dosierung behandelt wurde. Somit ergibt sich daraus keine Konsequenz für die Nutzenbewertung. Gemäß Fachinformation soll bei versäumter Dosis von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor nach mehr als 6 Stunden die Dosis ausgelassen werden und die Einnahme am nächsten Tag zur gewohnten Zeit fortgesetzt werden. In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 wurde jedoch bei versäumter Morgen-Dosis nach mehr als 6 Stunden die Dosis dennoch nachgeholt und auf die Abend-Dosis, die im Interventionsarm die Placebogabe war, verzichtet. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor weitgehend entsprechend der Fachinformation [17]. Gemäß Fachinformation ist bei gleichzeitiger Anwendung von mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren und Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bzw. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

+ Ivacaftor jeweils ein angepasstes Dosierungsschema einzuhalten [16,17]. In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 war hingegen die Einnahme von moderaten und starken CYP3A-Induktoren ≤ 2 Wochen vor der Run-in-Phase und während der Studie in beiden Behandlungsarmen nicht erlaubt. Eine Dosisanpassung war in beiden Studien nicht erlaubt, aber Therapieunterbrechungen oder -abbruch waren möglich. Das Fortsetzen einer seit ≥ 28 Tagen vor der Run-in-Phase stabilen Therapie für die zystische Fibrose (z. B. chronische inhalative Antibiotika) war erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie VX20-121-102 sowie der Studie VX20-121-103 war die absolute Veränderung des FEV₁ (als Anteil des standardisierten Normwerts [in %]) gegenüber Studienbeginn bis Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	VX20-121-102		VX20-121-103	
	D-IVA/TEZ/VNZ	IVA/TEZ/ELX + IVA	D-IVA/TEZ/VNZ	IVA/TEZ/ELX + IVA
	N ^a = 196	N ^a = 202	N ^a = 284	N ^a = 289
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	30 [12; 62]	31 [12; 72]	33 [12; 71]	34 [13; 63]
Alter zu Screening, n (%)				
12 bis < 18 Jahre	26 (13)	31 (15)	41 (14)	38 (13)
≥ 18 Jahre	170 (87)	171 (85)	243 (86)	251 (87)
Geschlecht [w / m], %	41 / 59	41 / 59	48 / 52	50 / 50
Abstammung, n (%)				
weiß	191 (97)	197 (98)	270 (95)	262 (91)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (2)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
asiatisch	1 (< 1)	0 (0)	1 (< 1)	1 (< 1)
andere	0 (0)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1) ^b
≥ 1 Abstammung	0 (0)	3 (2)	2 (< 1)	1 (< 1)
nicht erhoben aufgrund lokaler Bestimmungen	–	–	10 (4)	23 (8)
Region, n (%)				
Nordamerika	87 (44)	91 (45)	114 (40)	103 (36)
Rest der Welt (VX20-121-102) bzw. Europa und Israel, Australien und Neuseeland (VX20-121-103)	109 (56)	111 (55)	170 (60)	186 (64)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	VX20-121-102		VX20-121-103	
	D-IVA/TEZ/VNZ	IVA/TEZ/ELX + IVA	D-IVA/TEZ/VNZ	IVA/TEZ/ELX + IVA
	N ^a = 196	N ^a = 202	N ^a = 284	N ^a = 289
Körpergewicht [kg]				
MW (SD)	65,1 (13,3)	64,5 (13,8)	66,6 (14,0)	65,1 (13,4)
Median [Min; Max]	63,0 [33,0; 130,2]	63,0 [33,0; 116,6]	65,0 [34,0; 122,5]	63,0 [32,0; 106,0]
BMI [kg/m ²], MW (SD)	22,7 (3,4)	23,0 (3,9)	23,3 (4,0)	22,9 (3,3)
FEV ₁ [%], Median [Min; Max]	67,7 [28,0; 108,6]	68,1 [31,0; 100,1]	66,9 [38,3; 112,5]	66,9 [36,4; 104,6]
FEV ₁ [%], n (%)				
< 40	6 (3)	3 (2)	5 (2)	7 (2)
≥ 40 bis < 70	95 (48)	111 (55)	149 (52)	160 (55)
≥ 70 bis ≤ 90	85 (43)	79 (39)	112 (39)	107 (37)
> 90	7 (4)	8 (4)	13 (5)	12 (4)
fehlend	3 (2)	1 (< 1)	5 (2)	3 (1)
Schweißchloridkonzentration [mmol/L], Median [Min; Max]	52,0 [20,5; 106,8]	54,3 [10,0; 113,5]	43,0 [10,0; 113,3]	41,6 [10,0; 109,3]
Schweißchloridkonzentration [mmol/L], n (%)				
< 30	17 (9)	19 (9)	72 (25)	80 (28)
≥ 30 bis < 60	114 (58)	105 (52)	158 (56)	154 (53)
≥ 60	63 (32)	77 (38)	52 (18)	48 (17)
fehlend	2 (1)	1 (< 1)	2 (< 1)	7 (2)
Pseudomonas aeruginosa Infektion in den letzten 2 Jahren vor Screening, n (%)				
positiv	113 (58)	112 (55)	156 (55)	153 (53)
negativ	83 (42)	90 (45)	128 (45)	136 (47)
Genotyp-Gruppe				
F/F			222 (78)	224 (78)
F/G			19 (7)	20 (7)
F/RF		— ^c	23 (8)	23 (8)
auf IVA/TEZ/ELX ansprechend exklusive F508del-Mutation			20 (7)	22 (8)
Therapieabbruch, n (%)	15 (8) ^d	16 (8) ^d	25 (9) ^e	16 (6) ^e
Studienabbruch, n (%)	12 (6) ^f	11 (5) ^f	20 (7) ^g	10 (3) ^g

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	VX20-121-102		VX20-121-103	
	D-IVA/TEZ/VNZ	IVA/TEZ/ELX + IVA	D-IVA/TEZ/VNZ	IVA/TEZ/ELX + IVA
	N ^a = 196	N ^a = 202	N ^a = 284	N ^a = 289
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
b. eigene Berechnung				
c. In der Studie VX20-121-102 war die Genotyp-Gruppe F/MF Einschlusskriterium.				
d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: UEs (4 vs. 10) und Patientin / Patient lehnt weitere Behandlung ab (5 vs. 2). Darüber hinaus haben 4 vs. 3 der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen.				
e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: UEs (14 vs. 9) und Schwangerschaft (4 vs. 3). Darüber hinaus haben 1 vs. 0 der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen.				
f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: UEs (4 vs. 4) und Rücknahme der Einwilligung (5 vs. 5).				
g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: UEs (9 vs. 3) und andere Gründe (4 vs. 5).				
BMI: Body-Mass-Index; D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; FEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; F/F: homozygot für F508del-Mutation; F/G: heterozygot für F508del- und Gating-Mutation; F/MF: heterozygot für F508del- und Minimalfunktionsmutation; F/RF: heterozygot für F508del- und Restfunktionsmutation; IVA: Ivacaftor; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; VNZ: Vanzacaftor; w: weiblich				

In der Studie VX20-121-102 waren die Patientinnen und Patienten mehrheitlich Erwachsene, im Median 30 bzw. 31 Jahre alt und überwiegend weißer Abstammung. Die Patientinnen und Patienten hatten ein medianes FEV₁ von 68 %. Gemäß Einschlusskriterien der Studie VX20-121-102 sollten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ein FEV₁ von ≥ 40 % aufweisen. Wenige Patientinnen und Patienten wiesen zu Studienbeginn allerdings ein FEV₁ von < 40 % auf. Die Schweißchloridkonzentration betrug im Median 52,0 mmol/L bzw. 54,3 mmol/L im Interventions- bzw. Kontrollarm. Ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten hatte eine niedrige Schweißchloridkonzentration < 30 mmol/L (jeweils 9 %); hohe Schweißchloridkonzentrationen ≥ 60 mmol/L lagen bei 32 % bzw. 38 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm vor. Alle Patientinnen und Patienten wiesen eine F/MF-Mutation im CFTR-Gen auf. Während der Studiendauer brachen 8 % der Patientinnen und Patienten die Therapie ab. Die Studie wurde von 6 % bzw. 5 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm abgebrochen.

In der Studie VX20-121-103 waren die Patientinnen und Patienten ebenfalls mehrheitlich Erwachsene, im Median 33 bzw. 34 Jahre alt und überwiegend weißer Abstammung. Die Patientinnen und Patienten hatten ein medianes FEV₁ von 67 %. Wenige Patientinnen und Patienten wiesen zu Studienbeginn ein FEV₁ von < 40 % auf. Die Schweißchloridkonzentration der Patientinnen und Patienten in der Studie VX20-121-103 betrug im Median 43,0 mmol/L bzw. 41,6 mmol/L im Interventions- bzw. Kontrollarm und war damit niedriger als in der Studie VX20-121-102. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen Schweißchloridkonzentration < 30 mmol/L betrug 25 % bzw. 28 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm. Eine hohe Schweißchloridkonzentration ≥ 60 mmol/L lagen bei 18 % bzw. 17 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm vor. Der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation waren, betrug 78 %. Die übrigen Patientinnen und Patienten verteilten sich mit jeweils ähnlichen Anteilen gleichmäßig auf die übrigen 3 eingeschlossenen Genotyp-Gruppen (jeweils 7 % bzw. 8 %). Während der Studiendauer brachen 9 % bzw. 6 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm die Therapie ab. Die Studie wurde von 7 % bzw. 3 % der Patientinnen und Patienten abgebrochen.

Insgesamt werden die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sowohl innerhalb der Studie VX20-121-102 als auch innerhalb der Studie VX20-121-103 als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

Begleitbehandlungen

Begleitbehandlungen zu Studienbeginn und im Studienverlauf sind in Tabelle 9 dargestellt.

Aus den vorliegenden Informationen geht hervor, dass der überwiegende Anteil an Patientinnen und Patienten in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zu Studienbeginn und im Studienverlauf eine medikamentöse Begleitbehandlung zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose erhielt, bspw. eine inhalative Medikation. Weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt Physiotherapie. In beiden Studien ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, der eine laufende Behandlung zu Studienbeginn bzw. Begleitbehandlung während der Studie erhielt, zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen. In der Studie VX20-121-102 war der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Begleitbehandlung mit intravenösen (i. v.) Antibiotika erhielt, in der Vergleichsgruppe höher als im Interventionsarm (ca. 25 % vs. 12 %).

Beim Vergleich der laufenden Behandlung zu Studienbeginn zwischen den beiden Studien zeigt sich, dass Patientinnen und Patienten in der Studie VX20-121-102 intensiver therapiert wurden als in der Studie VX20-121-103. Beispielsweise erhielt ein etwas größerer Anteil an Patientinnen und Patienten ≥ 5 auf die zystische Fibrose bezogene Medikationen (77,6 % bzw. 78,7 % vs. 71,1 % bzw. 70,9%).

Tabelle 9: Angaben zur laufenden Behandlung zu Studienbeginn und zur Begleitbehandlung während der Studie – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (mehrsseitige Tabelle)

Studie	VX20-121-102				VX20-121-103			
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196		IVA/TEZ/ELX + IVA N = 202		D-IVA/TEZ/VNZ N = 284		IVA/TEZ/ELX + IVA N = 289	
	laufende Behandlung zu Studienbeginn n (%)	Begleit- behandlung während der Studie n (%)	laufende Behandlung zu Studienbeginn n (%)	Begleit- behandlung während der Studie n (%)	laufende Behandlung zu Studienbeginn n (%)	Begleit- behandlung während der Studie n (%)	laufende Behandlung zu Studienbeginn n (%)	Begleit- behandlung während der Studie n (%)
Medikamentöse Behandlung								
Antibiotika								
keine	74 (37,8)	26 (13,3)	79 (39,1)	19 (9,4)	128 (45,1)	37 (13,0)	121 (41,9)	32 (11,1)
1	67 (34,2)	–	72 (35,6)	–	88 (31,0)	–	104 (36,0)	–
≥ 2	55 (28,1)	–	51 (25,3)	–	68 (23,9)	–	64 (22,2)	–
1–3	–	79 (40,3)	–	83 (41,1)	–	129 (45,4)	–	127 (43,9)
≥ 4	–	91 (46,4)	–	100 (49,5)	–	118 (41,5)	–	130 (45,0)
i. v. Antibiotika								
keine	196 (100) ^a	172 (87,8)	202 (100) ^a	152 (75,3)	283 (99,6) ^a	240 (84,5)	288 (99,6) ^a	238 (82,4)
1	–	6 (3,1)	–	14 (6,9)	k. A. ^b	11 (3,9)	k. A. ^b	9 (3,1)
≥ 2	–	18 (9,2)	–	36 (17,8)	k. A. ^b	33 (11,6)	k. A. ^b	42 (14,5)
inhalative Medikation ^c	180 (91,8) ^a	182 (92,9) ^a	193 (95,5) ^a	193 (95,5) ^a	269 (94,7) ^a	274 (96,5) ^a	264 (91,3) ^a	268 (92,7) ^a
inhalative Medikation für obstruktive Lungenerkrankungen ^c	172 (87,8) ^a	174 (88,8) ^a	177 (87,6) ^a	178 (88,1) ^a	254 (89,4) ^a	261 (91,9) ^a	241 (83,4) ^a	247 (85,5) ^a
Mukolytika ^c	153 (78,1) ^a	156 (79,6) ^a	164 (81,2) ^a	166 (82,2) ^a	213 (75,0) ^a	220 (77,5) ^a	230 (79,6) ^a	235 (81,3) ^a
CF-bezogene Medikation ^{c, d}								
1–4	42 (21,4) ^a	k. A. ^e	41 (20,3) ^a	k. A. ^e	79 (27,8) ^a	k. A. ^f	82 (28,4) ^a	k. A. ^f

Tabelle 9: Angaben zur laufenden Behandlung zu Studienbeginn und zur Begleitbehandlung während der Studie – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehrsseitige Tabelle)

Studie	VX20-121-102				VX20-121-103			
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196		IVA/TEZ/ELX + IVA N = 202		D-IVA/TEZ/VNZ N = 284		IVA/TEZ/ELX + IVA N = 289	
	laufende Behandlung zu Studienbeginn n (%)	Begleit- behandlung während der Studie n (%)	laufende Behandlung zu Studienbeginn n (%)	Begleit- behandlung während der Studie n (%)	laufende Behandlung zu Studienbeginn n (%)	Begleit- behandlung während der Studie n (%)	laufende Behandlung zu Studienbeginn n (%)	Begleit- behandlung während der Studie n (%)
≥ 5	152 (77,6)	k. A. ^e	159 (78,7)	k. A. ^e	202 (71,1)	k. A. ^f	205 (70,9)	k. A. ^f
Nicht medikamentöse Behandlung								
Physiotherapie ^c	84 (42,9) ^a	87 (44,4) ^a	83 (41,1) ^a	87 (43,1) ^a	122 (43,0) ^a	124 (43,7) ^a	134 (46,4) ^a	135 (46,7) ^a
a. eigene Berechnung b. Aus den Angaben des pU in Modul 4 A geht nur hervor, dass zu Studienbeginn im Interventionsarm vs. Vergleichsarm 1 (0,4 %) vs. 1 (0,4 %) Patientinnen und Patienten ≥ 1 i. v. Antibiotikatherapie erhalten haben. c. jeweils ≥ 1 Medikation bzw. Physiotherapie d. CF-bezogene Medikation ist definiert als: ATC-Code-Level 2 „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“, „Digestiva, inkl. Enzyme“, „Antibiotika zur systemischen Anwendung“, „Antidiabetika“, „Gallen- und Lebertherapie“, „Allgemeine Diätetika“ oder ATC-Code-Level 3 „Mittel gegen Obstipation“, „Prokinetika“ oder ATC-Code-Level 4 „Mukolytika“. e. Es liegen nur Angaben zur laufenden Behandlung zu Woche 52 vor: im Interventionsarm haben von 184 Patientinnen und Patienten 35 (19,0 %) 1–4 CF-bezogene Medikationen erhalten und 146 (79,3 %) ≥ 5 CF-bezogene Medikationen und im Vergleichsarm haben von 191 Patientinnen und Patienten 38 (19,9 %) 1–4 CF-bezogene Medikationen und 152 (79,6 %) ≥ 5 CF-bezogene Medikationen erhalten. f. Es liegen nur Angaben zur laufenden Behandlung zu Woche 52 vor: im Interventionsarm haben von 264 Patientinnen und Patienten 73 (27,6 %) 1–4 CF-bezogene Medikationen erhalten und 188 (71,2 %) ≥ 5 CF-bezogene Medikationen und im Vergleichsarm haben von 278 Patientinnen und Patienten 79 (28,4 %) 1–4 CF-bezogene Medikationen und 197 (70,9 %) ≥ 5 CF-bezogene Medikationen erhalten. ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CF: zystische Fibrose; D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; i. v.: intravenös; IVA: Ivacaftor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZ: Tezacaftor; VNZ: Vanzacaftor								

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse inhaltlich nicht sinnvoll

Die klinischen Merkmale der Patientinnen und Patienten, beispielsweise FEV₁ und BMI, sind zu Studienbeginn in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 8). Dies ist einerseits durch die große Ähnlichkeit in den demografischen Merkmalen erklärbar, insbesondere dem ähnlichen Alter der Patientinnen und Patienten in den beiden Studien. Andererseits ist es durch überwiegend identische Einschlusskriterien bedingt, beispielsweise mussten Patientinnen und Patienten einen FEV₁ von ≥ 40 % und ≤ 90 % des standardisierten Normwerts aufweisen. Entsprechend ergeben sich vergleichbare Werte in Bezug auf den FEV₁.

In die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 wurden jedoch Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Mutationen im CFTR-Gen eingeschlossen. Diese unterschiedlichen Genotypen bedingen unterschiedliche zellbiologische und funktionellen Phänotypen des CFTR-Proteins, die sich auch in einem unterschiedlichen Ansprechen auf Therapien mit einem CFTR-Potentiator (z. B. Deutivacaftor, Ivacaftor) kombiniert mit CFTR-Korrektoren (z. B. Tezacaftor, Elexacaftor, Vanzacaftor) niederschlagen. In der Studie VX20-121-102 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen. Eine MF-Mutation führt dazu, dass kein CFTR-Protein translatiert wird. Beim F/MF-Genotyp kann daher nur 1 Allel zum Ansprechen auf eine Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bzw. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor beitragen. Demgegenüber wurden in die Studie VX20-121-103 Patientinnen und Patienten mit 4 verschiedenen Genotypen (F/F, F/G, F/RF, auf IVA/TEZ/ELX ansprechend exklusive F508del-Mutation) eingeschlossen, wobei mit 78 % der Großteil der Patientinnen und Patienten homozygot für die F508del-Mutation war (siehe Tabelle 8). Bei den in die Studie VX20-121-103 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten können aufgrund des Genotyps überwiegend beide Allele zum Ansprechen auf eine Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bzw. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor beitragen oder es war eine CFTR-Restfunktion vorhanden. In diesen Fällen kann die Funktion des CFTR-Proteins unter Therapie folglich besser wiederhergestellt werden als bei Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp. Dies zeigt sich auch anhand der labor diagnostisch erhobenen Schweißchloridwerte zu Studienbeginn. Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp wiesen im Median eine höhere Schweißchloridkonzentration – entsprechend einer stärker beeinträchtigten CFTR-Kanalfunktion – auf als die Patientenpopulation der Studie VX20-121-103 (siehe Tabelle 8). Darüber hinaus zeigt sich das unterschiedliche Ansprechen der Patientenpopulationen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls in den zentralen Endpunkten pulmonale Exazerbationen und schwere pulmonale Exazerbationen. Die Anzahl der aufgetretenen Exazerbations-Ereignisse ist unter der Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit F/MF-Mutation deutlich höher als bei Patientinnen und Patienten mit anderen Mutationen auf Basis der Studie VX20-121-103 (siehe Tabelle 13). Dies deutet auf eine höhere Krankheitslast der F/MF-

Mutationsgruppe hin. In Übereinstimmung damit erhielten diese Patientinnen und Patienten auch mehrheitlich eine höhere Anzahl an Antibiotikabehandlungen bzw. weiteren Medikationen, die sich auf die Behandlung der zystischen Fibrose beziehen (siehe Tabelle 9).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten erscheint vor diesem Hintergrund inhaltlich nicht sinnvoll. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der ebenfalls keine metaanalytische Zusammenfassung der Daten vorlegt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX20-121-102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX20-121-103	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weißer Abstammung sei und die Studiendurchführung in auf zystische Fibrose spezialisierten Zentren in Europa, Nordamerika, Australien, Neuseeland und Israel erfolgt sei. In den Studien VX20-121-102 bzw. VX20-121-103 seien insgesamt 14,6 % bzw. 9,1 % der Patientinnen und Patienten in Deutschland betreut worden. Alle Patientinnen und Patienten hätten begleitende medikamentöse sowie nicht medikamentöse Behandlungen zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität erhalten, entsprechend den aktuell geltenden Leitlinien und Empfehlungen zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland. Insgesamt sei somit von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - pulmonale Exazerbationen
 - schwere pulmonale Exazerbationen
 - Symptomatik gemessen anhand der Domänen zur Symptomatik des Instrumentes Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instrumentes CFQ-R
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich:
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität ^a	Pulmonale Exazerbationen	Schwere pulmonale Exazerbationen ^b	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUES ^c	Schwere UES ^{c, d}	Abbruch wegen UES ^c	Spezifische UES
VX20-121-102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e
VX20-121-103	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Für schwere pulmonale Exazerbationen wird die Operationalisierung „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und / oder i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation“ herangezogen. c. ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad 3 oder 4. Zur Beurteilung des Schweregrads eines UEs bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten durch die Prüfarztin / durch den Prüfarzt konnten die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen. e. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in den relevanten Studien aufgetretenen UEs identifiziert. CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i. v.: intravenös; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis									

Anmerkungen zu den Endpunkten

Pulmonale Exazerbationen

In den Studien wurde eine pulmonale Exazerbation über das Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome / Zeichen definiert, die eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:

- Veränderung des Sputums
- neue oder verstärkte Hämoptyse
- verstärkter Husten
- verstärkte Dyspnoe
- Unwohlsein, Fatigue oder Lethargie
- Fieber > 38°C

- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit
- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
- Abnahme der Lungenfunktion um 10 %
- auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiografische Veränderung

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird als adäquat angesehen.

Die Erhebung erfolgte im Rahmen von Visiten, die zum Studienende hin in längeren Zeitabständen stattfanden (Visiten an Tag 15 und zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52), und somit potenziell von der Erinnerung der einzelnen Patientinnen und Patienten an zurückliegend erfolgte bzw. angepasste Antibiotikatherapien bzw. zugrunde liegende Symptome abhängt. Es ist unklar, ob eine Erhebung zusätzlich bei den ergänzenden Telefonkontakten erfolgen konnte (Telefonkontakte zu Woche 20, 28, 32, 40, 44, 48). Da pulmonale Exazerbationen für Patientinnen und Patienten bedeutende und beeinträchtigende Morbiditätsereignisse darstellen, wird davon ausgegangen, dass eine vollständige Erfassung der pulmonalen Exazerbationen auf Basis der zugrunde liegenden Kriterien auch bei seltener werdenden Visiten gewährleistet war.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in:

- pulmonale Exazerbation
- i. v. Antibiotika Behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation
- Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und / oder i. v. Antibiotika Behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation
- Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
- i. v. Antibiotika Behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung
- Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation ohne i. v. Antibiotika-Behandlung

Für die vorliegende Dossierbewertung werden pulmonale Exazerbationen und schwere pulmonale Exazerbationen herangezogen. Die pulmonalen Exazerbationen und schweren pulmonalen Exazerbationen werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis ausgewertet. Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr) legt der pU nicht vor, sodass für diesen zentralen Endpunkt nur das Auftreten, nicht aber die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen über den gesamten Studienverlauf berücksichtigt werden kann. Es ist anzumerken, dass die Ereignisse einer schweren pulmonalen Exazerbation ebenfalls in den

Endpunkt pulmonale Exazerbationen eingehen. Die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 schweren pulmonalen Exazerbation beträgt nur etwa ein Drittel der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit jeglicher pulmonalen Exazerbation (siehe Tabelle 13). Da über diesen Endpunkt ausschließlich schwere pulmonale Exazerbationen und damit ein höherer Schweregrad separat abgebildet wird, ist in der vorliegenden Datensituation eine getrennte Darstellung dieser Ereignisse angemessen.

Um das Auftreten von schweren pulmonalen Exazerbationen abzubilden, wird die im Modul 4 A vorgelegte und prädefinierte Operationalisierung „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und / oder i. v. Antibiotika Behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation“ in der vorliegenden Situation als adäquat angesehen und herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet:

Eine pulmonale Exazerbation ist u. a. dann schwer, wenn diese eine stationäre Behandlung erforderlich macht. Die Entscheidung, ob eine stationäre oder ambulante Behandlung durchgeführt wird, soll gemäß S3-Leitlinie zur Lungenerkrankung bei Mukoviszidose [18] individuell von der Situation der Patientin bzw. des Patienten abhängig gemacht werden. Grundsätzlich sollen gemäß S3-Leitlinie Patientinnen und Patienten mit schweren pulmonalen Exazerbationen stationär behandelt werden. Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten mit Medikamentenunverträglichkeiten in der Anamnese, sowie Patientinnen und Patienten, bei denen weitere diagnostische Maßnahmen und Therapieanpassungen durchgeführt werden müssen. Speziell bei Kindern soll im Zweifelsfall der stationären Therapie aus Sicherheitsgründen der Vorzug gegeben werden. Vorteile einer stationär durchgeführten i. v. Antibiose gegenüber der ambulanten Therapie sind die besseren Möglichkeiten zur Überwachung der Patientinnen und Patienten bzw. zur Einleitung intensiver supportiver Maßnahmen (z. B. Physiotherapie, Sekretolyse, Verbesserung des Ernährungsstatus, Sauerstoffgabe) [18].

Zwar bedeutet eine i. v. Antibiotikagabe wegen pulmonaler Exazerbation nicht zwangsläufig, dass ein schweres Morbiditätsereignis vorliegt. Aufgrund der individuellen Fallentscheidung ist jedoch anzunehmen, dass bei gleicher Schwere des Ereignisses, ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten allein aufgrund der häuslichen und sozialen Situation ambulant behandelt wird, obwohl auch eine stationäre Behandlung begründbar wäre. In der S3-Leitlinie Leitlinie zur Lungenerkrankung bei Mukoviszidose [18] wird darauf hingewiesen, dass in bestimmten Situationen, wie z. B. bei Müttern mit zystischer Fibrose, die Möglichkeit der ambulanten Therapie die Therapie-Akzeptanz verbessern kann. Gemäß S3-Leitlinie kann eine i. v. antibiotische Therapie ambulant durchgeführt werden, wenn sich die Patientin bzw. der Patient in einem stabilen klinischen Zustand befindet, keine Medikamenten-unverträglichkeiten vorliegen und die sozialen Strukturen eine gesicherte Versorgung zulassen oder wenn diese über einen ambulanten Pflegedienst abgesichert ist. Konkret erfordert die

ambulante i. v. antibiotische Therapie, dass die Patientin bzw. der Patient im Umgang mit Medikamenten und Hygiene geschult ist, sie bzw. er sich im Notfall melden kann, Unterstützung zu Hause besteht, die erforderlichen kognitiven Fähigkeiten bestehen und eine schriftliche Einwilligung vorliegt [18].

Die ambulante i. v. Antibiose zur Behandlung einer pulmonalen Exazerbation hat in den letzten Jahren einen zunehmend höheren Stellenwert eingenommen. Die S3-Leitlinie zur Lungenerkrankung bei Mukoviszidose (Modul 2) aus dem Jahr 2018 [19] beschreibt – wie auch die aktuelle S3-Leitlinie aus dem Jahr 2022 [18] – die Voraussetzungen, unter denen eine Antibiotikatherapie ambulant durchgeführt werden kann. Die aktuelle S3-Leitlinie misst den daraus abgeleiteten Empfehlungen jedoch einen höheren Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) im Vergleich zur älteren S3-Leitlinie (Empfehlungsgrad B) bei. Somit ist anzunehmen, dass vermehrt Patientinnen und Patienten – auch bei vergleichbarer Schwere der pulmonalen Exazerbation – eine ambulante i. v. Antibiose statt stationärer Behandlung erhalten, sofern der klinische Zustand stabil ist und die organisatorischen, häuslichen und persönlichen Voraussetzungen gegeben sind. Dies spiegelt sich auch in der vorliegenden Datensituation wider: Nicht alle mit i. v. Antibiotika behandelten Patientinnen und Patienten wurden zwangsläufig hospitalisiert, sondern ein bedeutender Anteil erhielt eine i. v. Antibiose ohne Hospitalisierung / ambulant (siehe Tabelle 13). In der vorliegenden Datensituation werden schwere pulmonale Exazerbationen, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden, nicht vollständig über pulmonale Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führen, abgebildet. Daher wird die Operationalisierung der schweren pulmonalen Exazerbationen nicht ausschließlich über die Komponente „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation“, sondern in Kombination mit „i. v. Antibiotika Behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung“ als adäquat erachtet. Bei der Operationalisierung des kombinierten Endpunkts schwere pulmonale Exazerbationen verbleibt jedoch die Unsicherheit, ob und in welchem Umfang auch nicht schwere Ereignisse in die Ergebnisse eingehen. Diese Unsicherheit fließt in die Ausmaßbestimmung ein. Der Effekt ist nicht quantifizierbar, da zwar anzunehmen ist, dass nicht schwere Ereignisse den Effekt nicht gänzlich infrage stellen, aber dennoch eine Unsicherheit über die Größe des Effektes verbleibt (siehe Tabelle 16).

Schweißchloridkonzentration

Der pU legt für den Endpunkt Schweißchloridkonzentration (gemessen in mmol/L) Auswertungen zu mehreren Operationalisierungen vor:

- Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration < 60 mmol/L

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration < 30 mmol/L

Die Schweißchloridkonzentration ist jedoch nicht per se patientenrelevant, da ein Zusammenhang zu unmittelbar spürbarer Symptomatik nicht zwingend besteht. Der pU hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Er verweist jedoch auf Publikationen, aus denen hervorgehe, dass die Unterschreitung der diagnostischen Schwelle von 60 mmol/L Schweißchlorid mit einer bedeutsamen Verlangsamung der Krankheitsprogression einherginge [20,21]. In der Studie von Zemanick [20,21] wird dargestellt, dass Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, deren Schweißchloridkonzentrationen unter einer Therapie mit CFTR-Modulatoren < 30 mmol/L oder ≥ 30 mmol/L bis < 60 mmol/L betrug, stärkere Verbesserungen beispielsweise beim CFQ-R-Score in der Domäne „Atmungssystem“ oder der jährlichen Rate an pulmonalen Exazerbationen aufwiesen als diejenigen, deren Schweißchloridkonzentration ≥ 60 mmol/L bis < 80 mmol/L bzw. ≥ 80 mmol/L betrug. Hierbei ist anzumerken, dass die gezeigten Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit einem Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/L bis < 80 mmol/L im Vergleich zu denen mit < 60 mmol/L nur gering sind. Größere Unterschiede zeigen sich nur gegenüber den Patientinnen und Patienten mit einem Wert von ≥ 80 mmol/L Schweißchlorid. Es wird jedoch keine Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und einem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt dargestellt (siehe auch [22,23]). Diese Studien sind folglich nicht geeignet die Validität des Schweißchloridwertes als Surrogatendpunkt zu zeigen.

Der pU führt zudem aus, dass ein Schweißchloridwert von < 60 mmol/L mit einer geringeren Mortalität assoziiert sei [24] und ein Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und dem Risiko einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bestehe [25]. Die Studie von McKone [24] bezieht sich jedoch auf Schweißchloridwerte zum Zeitpunkt der Diagnose und deren prognostischen Einfluss auf die Mortalität. In der Studie von Davis [25] wird gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation und Pankreasinsuffizienz höhere Schweißchloridwerte aufweisen als Patientinnen und Patienten mit klinischer Pankreassuffizienz trotz zystischer Fibrose, jedoch auf Basis von selteneren Mutationen im CFTR-Gen. Es wird in beiden Studien nicht untersucht wie sich die behandlungsbedingte Veränderung des Schweißchloridwertes auf die jeweiligen klinischen Endpunkte auswirkt. Dies ist jedoch im Rahmen einer Surrogatvalidierung notwendig.

Der pU verweist des Weiteren auf den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) im Indikationsgebiet Hepatitis C und auf den Endpunkt Niereninsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 oder 5. Beide Endpunkte basieren auf Laborparametern und werden als patientenrelevant erachtet. Der pU argumentiert, dass bei Vorliegen einer SVR eine Hepatitis C-Erkrankung labordiagnostisch

nicht mehr nachweisbar bzw. nicht mehr sicher zu diagnostizieren sei. Dies sei vergleichbar mit einer Schweißchloridkonzentration < 30 mmol/L bzw. < 60 mmol/L im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bei der Krankheitsschwere gemäß eines CKD Stadiums 4 oder 5 werde die Unterschreitung eines validen Schwellenwertes der eGFR (< 30 ml/1,73 m² bzw. < 15 ml/1,73 m²) als patientenrelevant erachtet. Dieses Vorgehen ist ebenfalls aus Sicht des pU auf das Unterschreiten einer Schweißchloridkonzentration von 30 mmol/L bzw. 60 mmol/L bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose übertragbar. Dies würde einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Normalbevölkerung entsprechen und somit höchstwahrscheinlich einem Aufhalten der Krankheitsprogression.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Bei dem Endpunkt SVR bei Hepatitis C ist die Patientenrelevanz darin begründet, dass auf Basis von Daten gezeigt wurde, dass das Risiko für das Auftreten eines hepatozelluläres Karzinom (HCC) unter SVR deutlich geringer ist als ohne SVR. Zusätzlich ist das Risiko für HCC unter SVR vergleichbar mit dem Risiko für HCC der nicht erkrankten Population. SVR ist somit ein ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Vermeiden von HCC (siehe [23,26]). Vergleichbare Daten liegen für die Schweißchloridkonzentration nicht vor. Auch zeigen die vorgelegten Studien nicht, dass Patientinnen und Patienten, die durch eine Behandlung einen Schweißchloridwert < 30 mmol/L erreichen, bezogen auf ihren Gesundheitszustand und dem Risiko für Folgekomplikationen vergleichbar zu der Allgemeinbevölkerung wären.

Bei Patientinnen und Patienten im CKD Stadium 4 oder 5 ist davon auszugehen, dass spürbare Symptome vorliegen oder schwerwiegende Folgekomplikationen wie Dialysepflicht oder Nierentransplantation entstehen, dies ist somit unmittelbar patientenrelevant. Eine vergleichbare Schweregradeinteilung auf Basis des Schweißchloridwertes bei der zystischen Fibrose gibt es nicht. Die vorgelegten und oben adressierten Studien zeigen nicht, dass bei Unterschreitung von 30 mmol/L oder 60 mmol/L Schweißchlorid schwere oder schwerwiegende Symptome oder Folgekomplikationen verhindert werden bzw. umgekehrt bei Überschreitung dieser Schwellenwerte mit solchen zu rechnen wäre. Die Messung des Schweißchloridwertes und die genannten Schwellenwerte sind für die Diagnosestellung geeignet. Es ist aber bisher nicht gezeigt, dass das Ausmaß einer Senkung des Schweißchloridwertes direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist.

CFQ-R

Zur Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 das Instrument CFQ-R in mehreren Versionen verwendet: Patientenversion für unterschiedliche Altersgruppen (12 bis 13 Jahre und ≥ 14 Jahre) und Eltern- / Betreuer-Version (12 bis 13 Jahre).

Die Patientenversion für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren besteht aus 2 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome) und 6 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung). Die Patientenversion für Jugendliche ab 14 Jahren oder Erwachsene enthält zusätzlich zu den Domänen der Kinderversionen 1 weitere Domäne zur Symptomatik (Gewichtsprobleme) und 3 weitere Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung). Zusätzlich wurde in der Studie für die Altersgruppe von 12 bis 13 Jahren auch eine Eltern- / Betreuer-Version des CFQ-R verwendet, die die Einschätzung der Eltern bzw. Betreuer zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfragt. In dieser Version sind die Domänen der anderen Versionen enthalten, mit Ausnahme der Domänen Rollenfunktion und soziale Einschränkungen. Darüber hinaus ist 1 weitere Domäne zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Schulaktivitäten) enthalten. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern- / Betreuer wird ergänzend dargestellt.

Der pU legt für Domänen, die in allen patientenberichteten Fragebogen-Versionen vorhanden sind, ausschließlich gemeinsame (gepoolte) Analysen vor. Diese Art der Auswertung war prädefiniert. Die gemeinsame Analyse von Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersklassen (12 bis 13 Jahre, ≥ 14 Jahre) für die Domänen, die in allen Fragebogenversionen enthalten sind, ist sachgerecht. Die Fragebogenversion für die Altersklasse von 12 bis 13 Jahren weist im Vergleich zur Version ab 14 Jahren Unterschiede in der Art und Anzahl der je Domäne eingehenden Items auf. Jedoch messen die entsprechenden Items jeweils die gleiche Domäne für die jeweilige Altersgruppe. Auswertungen zu Domänen, die gemäß Fragebogensystem nur bei Jugendlichen ab 14 Jahren und Erwachsenen erhoben werden (Gewichtsprobleme, Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung), werden nur für diese Altersgruppe herangezogen.

Die Erhebung des CFQ-R erfolgte zu Beginn der Visiten an Tag 1, sowie zu Woche 8, 16, 24 und 52, nicht jedoch im Rahmen der Visite zu Woche 36. In der Zeit zwischen Woche 24 und Woche 52 konnten daher keine Veränderungen der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst werden. Darüber hinaus bezieht sich der geschätzte Behandlungseffekt nicht auf den Erhebungszeitpunkt zu Woche 8; eine Begründung legt der pU dafür nicht vor. In der vorliegenden Dossierbewertung werden für alle Domänen des CFQ-R die auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) basierenden Analysen betrachtet. Diese Analysen ermöglichen eine Auswertung aller Domänen des CFQ-R und damit eine sinnvolle Interpretation des validierten Instruments zumindest unter Berücksichtigung aller Veränderungen der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dem durch die Erhebungen abgedeckten Teil des

Studienverlaufs bei potenziell progredientem Verlauf der Erkrankung. Responderanalysen hat der pU in Modul 4 A nicht vorgelegt.

Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zur Veränderung der Punktzahl im Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) zwischen Baseline und Woche 52 vor. Bei dem TSQM-Fragebogen handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation. Der Fragebogen besteht aus 4 Dimensionen zu Effektivität, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit. Der pU gibt an, dass der TSQM für die Nutzenbewertung relevante Dimensionen zu Symptomatik und Verträglichkeit direkt abdecke und daher unmittelbar patientenrelevant sei. Patientenzufriedenheit stellt jedoch keinen bewertungsrelevanten Endpunkt im Sinne der AM-NutzenV dar [27]. Zudem werden andere Endpunkte in der Nutzenbewertung betrachtet, die die Effekte hinsichtlich der Symptomatik und Verträglichkeit (Exazerbationen, Symptomatik anhand des CFQ-R und Endpunkte zu Nebenwirkungen) adressieren. Der Endpunkt TSQM wird nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Schwere UEs

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 fand die Schweregradeinteilung gemäß CTCAE-Kriterien statt, wobei ein schweres UE als ein UE von Grad 3 oder 4 definiert war. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurde für die Beurteilung des Schweregrads eines UEs von der Prüffärztin oder vom Prüfarzt berücksichtigt, dass die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen können. Es bleibt dabei unklar, welche Referenzbereiche stattdessen für die jeweilige Schweregradeinteilung verwendet wurden und ob alle Prüffärztinnen und Prüfarzte hierfür die gleichen Referenzbereiche zugrunde gelegt haben. Diese Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit für diesen Endpunkt berücksichtigt (siehe dazu auch Abschnitt I 4.2).

In I Anhang B ergänzend dargestellte Endpunkte

Folgende Endpunkte werden in I Anhang B ergänzend dargestellt:

- Lungenfunktion mittels FEV₁

Der Endpunkt FEV₁ (als Anteil des standardisierten Normwerts [in %]) ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant für eine Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung des FEV₁ verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt in den Studien erhoben wurden. Es werden die Ergebnisse zu der absoluten Veränderung des FEV₁ (als Anteil des standardisierten Normwerts [in %]) bis Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn ergänzend dargestellt.

- **Body-Mass-Index (BMI) und z-Score des BMI**

Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI hat für die vorliegende Indikation eine große Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Der pU untersucht in seiner Bewertung den BMI als Maß für den Entwicklungszustand beziehungsweise als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten.

In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 52 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt. Es werden die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des BMI und zur absoluten Veränderung des altersabhängigen z-Score des BMI zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn ergänzend dargestellt. Aus beiden Studien liegt der z-Score des BMI ausschließlich für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre vor.

Auswertungspopulation

Alle vom pU vorgelegten Auswertungen basieren auf der eingeschränkten Population an randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Für die Auswertungen zur Charakterisierung der Studienpopulation und zu Wirksamkeitsendpunkten werden die Patientinnen und Patienten gemäß Randomisierung analysiert. Für die unerwünschten Ereignisse ist zudem geplant, die Patientinnen und Patienten gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung auszuwerten.

Beides widerspricht dem Intention-to-treat-Prinzip und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht sachgerecht. Im vorliegenden Fall betrifft es allerdings nur 4 vs. 3 Patientinnen und Patienten in der Studie VX20-121-102 bzw. 1 vs. 0 Patientinnen und Patienten in der Studie VX20-121-103, die niemals eine Studienmedikation erhielten. Auch sind zusätzlich maximal 5 vs. 3 bzw. 11 vs. 5 Patientinnen und Patienten in den Auswertungen zu den UEs enthalten, die ggf. eine Studienmedikation im Widerspruch zur Randomisierung erhalten haben.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität ^a	Pulmonale Exazerbationen	Schwere pulmonale Exazerbationen ^b	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs ^c	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Spezifische UEs
VX20-121-102	N	N	N	N	N	N	H ^d	H ^{d, e}	H ^d	–
VX20-121-103	N	N	N	N	N	N	H ^d	H ^{d, e}	H ^d	–

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. Für schwere pulmonale Exazerbationen wird die Operationalisierung „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und / oder i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation“ herangezogen.
c. ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
d. Die Auswertungen beinhalten zwar nicht den PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“; es sind jedoch weitere Ereignisse enthalten, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden können.
e. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad 3 oder 4. Zur Beurteilung des Schweregrads eines UEs bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten durch die Prüferin / durch den Prüfer konnten die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen.
CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
H: hoch; i. v.: intravenös; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität, jegliche pulmonale Exazerbationen, schwere pulmonale Exazerbationen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (beide erhoben über den CFQ-R) wird für beide Studien als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen wird für beide Studien als hoch bewertet. Die Auswertungen beinhalten zwar nicht den PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“; es sind jedoch weitere Ereignisse enthalten, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Zusätzlich ist bei den schweren UEs unklar, welche Referenzbereiche bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten für die Schweregradeinteilung zugrunde gelegt wurden (siehe dazu auch Abschnitt I 4.1).

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	D-IVA/TEZ/VNZ		IVA/TEZ/ELX + IVA		D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a					
VX20-121-102	196	0 (0)	202	0 (0)	–
VX20-121-103	284	0 (0)	289	0 (0)	–
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen ^b					
VX20-121-102	196	50 (25,5)	202	60 (29,7)	0,871 [0,637; 1,192]; 0,389 ^c
VX20-121-103	284	61 (21,5)	289	59 (20,4)	1,042 [0,758; 1,434]; 0,800 ^d
schwere pulmonale Exazerbationen ^e					
VX20-121-102	196	10 (5,1)	202	26 (12,9)	0,404 [0,201; 0,813]; 0,011 ^c
VX20-121-103	284	19 (6,7)	289	17 (5,9)	1,096 [0,571; 2,101]; 0,783 ^d
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation					
VX20-121-102	196	8 (4,1)	202	17 (8,4)	0,500 [0,222; 1,130]; 0,096 ^c
VX20-121-103	284	14 (4,9)	289	9 (3,1)	1,430 [0,623; 3,284]; 0,399 ^d
i. v. Antibiotika Behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung					
VX20-121-102	196	3 (1,5)	202	10 (5,0)	0,297 (0,083; 1,061); 0,062 ^c
VX20-121-103	284	6 (2,1)	289	9 (3,1)	0,724 (0,255; 2,058); 0,545 ^d
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^f					
VX20-121-102	196	183 (93,4)	202	191 (94,6)	–
VX20-121-103	284	274 (96,5)	289	271 (93,8)	–
SUEs ^f					
VX20-121-102	196	21 (10,7)	202	22 (10,9)	0,984 [0,559; 1,730]; > 0,999 ^g
VX20-121-103	284	23 (8,1)	289	33 (11,4)	0,709 [0,427; 1,177]; 0,227 ^g

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	D-IVA/TEZ/VNZ		IVA/TEZ/ELX + IVA		D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
schwere UEs ^{f, h}					
VX20-121-102	196	18 (9,2)	202	14 (6,9)	1,325 [0,678; 2,590]; 0,531 ^g
VX20-121-103	284	24 (8,5)	289	29 (10,0)	0,842 [0,503; 1,410]; 0,541 ^g
Abbruch wegen UEs ^f					
VX20-121-102	196	4 (2,0)	202	9 (4,5)	0,458 [0,143; 1,463]; 0,226 ^g
VX20-121-103	284	14 (4,9)	289	9 (3,1)	1,583 [0,696; 3,599]; 0,290 ^g
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. zur Definition pulmonaler Exazerbationen siehe Abschnitt I 4.1 c. RR, KI und p-Wert: generalisiertes lineares Modell unter Binomialverteilungsannahme und mit log-Linkfunktion; adjustiert bezgl. Alter zum Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline d. RR, KI und p-Wert: generalisiertes lineares Modell unter Binomialverteilungsannahme und mit log-Linkfunktion; adjustiert bezgl. Alter zum Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation), FEV₁% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline e. operationalisiert als „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und / oder i. v. Antibiotika Behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation“, zur Definition siehe Abschnitt I 4.1 f. ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ g. RR, KI: Berechnung mittels einer 2x2-Kontingenztafel; p-Wert: exakt, eigene Berechnung mittels CSZ-Tests [28] h. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 oder 4 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; F/F: homozygot für F508del-Mutation; F/G: heterozygot für F508del- und Gating-Mutation; F/MF: heterozygot für F508del- und Minimalfunktionsmutation; F/RF: heterozygot für F508del- und Restfunktionsmutation; i. v.: intravenös; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; VNZ: Vanzacaftor					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Ereignisanzahl pro Zeit) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor

Endpunktkategorie	D-IVA/TEZ/VNZ			IVA/TEZ/ELX + IVA			D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
Endpunkt Studie	N	n _E / Patienten- jahre	Ereignisse pro Patientin bzw. Patient pro Jahr	N	n _E / Patienten- jahre	Ereignisse pro Patientin bzw. Patient pro Jahr	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
pulmonale Exazerbationen ^a							
VX20-121-102							
VX20-121-103							
keine geeigneten Daten ^b							
schwere pulmonale Exazerbationen ^c							
VX20-121-102							
VX20-121-103							
a. zur Definition pulmonaler Exazerbationen siehe Abschnitt I 4.1							
b. keine Angabe eines Ratenverhältnisses durch den pU. Die vom pU angegebenen Raten pro Arm berücksichtigen nicht die Abhängigkeit zwischen Ereignissen, die in ein und derselben Person aufgetreten sind.							
c. operationalisiert als „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und / oder i. v. Antibiotika Behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation“, zur Definition siehe Abschnitt I 4.1							
D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; i. v.: intravenös; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n _E : Anzahl Ereignisse (Summe über alle Patientinnen und Patienten); pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEZ: Tezacaftor; VNZ: Vanzacaftor							

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	D-IVA/TEZ/VNZ			IVA/TEZ/ELX + IVA			D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidität							
Symptomatik (CFQ-R, Kinder [≤ 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene [≥ 14 Jahre] – Versionen gepoolt) ^c							
Atmungssystem							
VX20-121-102	186	85,8 (14,8)	0,8 (1,0)	192	82,9 (15,7)	−1,6 (1,0)	2,40 [−0,28; 5,08]; 0,079
VX20-121-103	268	85,7 (13,2)	−0,4 (0,7)	270	85,6 (13,2)	−1,1 (0,7)	0,66 [−1,40; 2,71]; 0,530
gastrointestinale Symptome							
VX20-121-102	185	85,1 (15,7)	−0,7 (0,9)	192	82,7 (18,3)	−0,7 (0,9)	0,01 [−2,50; 2,52]; 0,992
VX20-121-103	268	82,1 (18,4)	−1,6 (0,8)	270	81,1 (17,1)	−0,7 (0,8)	−0,96 [−3,15; 1,24]; 0,394
Gewichtsprobleme ^d							
VX20-121-102	182	82,4 (29,0)	0,3 (1,5)	184	84,8 (27,0)	−0,7 (1,5)	0,96 [−3,27; 5,18]; 0,657
VX20-121-103	254	84,3 (27,0)	0,7 (1,2)	256	88,5 (24,1)	−2,5 (1,1)	3,16 [−0,02; 6,34]; 0,052
Symptomatik (CFQ-R, Eltern- / Betreuer-Version [bei Kindern ≤ 13 Jahre]; ergänzend dargestellt) ^c							
Atmungssystem							
VX20-121-102	4	93,3 (6,7)	3,3 (5,7)	8	91,5 (11,5)	−0,8 (3,8)	4,09 [−11,54; 19,71]; 0,572
VX20-121-103	12	90,7 (9,5)	−1,6 (2,2)	10	94,8 (6,5)	−0,8 (2,4)	−0,74 [−7,73; 6,24] 0,825
gastrointestinale Symptome							

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	D-IVA/TEZ/VNZ			IVA/TEZ/ELX + IVA			D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
VX20-121-102	4	97,8 (5,0)	-6,8 (4,1)	8	75,0 (16,5)	7,7 (2,7)	-14,47 [-26,30; -2,64]; 0,022 SMD: -1,71 [-3,18; -0,23]
VX20-121-103	12	88,0 (10,0)	-1,8 (3,0)	10	82,4 (17,4)	-7,2 (3,3)	5,35 [-4,31; 15,00]; 0,259
Gewichtsprobleme							
VX20-121-102	4	73,3 (43,5)	17,9 (14,4)	8	66,7 (25,2)	10,5 (10,0)	7,37 [-33,05; 47,79]; 0,690
VX20-121-103	12	80,6 (26,4)	11,4 (8,2)	10	86,1 (22,3)	-11,4 (9,0)	22,76 [-3,29; 48,81]; 0,083
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R, Kinder [≤ 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene [≥ 14 Jahre] – Versionen gepoolt ^e							
körperliches Wohlbefinden							
VX20-121-102	186	83,2 (19,8)	1,1 (0,8)	192	82,5 (18,6)	-0,3 (0,8)	1,41 [-0,77; 3,58]; 0,204
VX20-121-103	268	82,8 (18,6)	0,03 (0,7)	270	80,7 (20,3)	0,5 (0,7)	-0,44 [-2,47; 1,58]; 0,666
Gefühlslage							
VX20-121-102	186	82,2 (17,5)	0,9 (0,8)	192	80,8 (18,3)	0,4 (0,8)	0,51 [-1,75; 2,77]; 0,658
VX20-121-103	268	81,8 (17,8)	-0,4 (0,7)	270	81,8 (16,3)	0,3 (0,7)	-0,61 [-2,45; 1,24]; 0,519
Vitalität ^d							
VX20-121-102	182	69,7 (20,1)	-1,3 (1,0)	184	66,8 (17,7)	-1,8 (1,0)	0,42 [-2,37; 3,21]; 0,768

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	D-IVA/TEZ/VNZ			IVA/TEZ/ELX + IVA			D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
soziale Einschränkungen	VX20-121-103	254 66,8 (18,9)	-1,1 (0,8)	259 66,8 (19,0)	-2,6 (0,8)	1,51 [-0,75; 3,77]; 0,190	
	VX20-121-102	186 75,1 (18,4)	1,6 (0,9)	192 74,3 (17,2)	1,8 (0,9)	-0,24 [-2,63; 2,16]; 0,845	
	VX20-121-103	268 75,0 (17,9)	2,4 (0,7)	270 72,5 (17,8)	2,1 (0,7)	0,32 [-1,69; 2,32]; 0,757	
Rollenfunktion ^d	VX20-121-102	181 87,4 (15,8)	1,6 (0,9)	184 87,7 (16,9)	-0,5 (0,9)	2,06 [-0,37; 4,48]; 0,096	
	VX20-121-103	254 86,8 (16,4)	0,5 (0,7)	259 86,7 (15,6)	-0,04 (0,7)	0,59 [-1,45; 2,63]; 0,572	
	VX20-121-102	186 77,8 (23,0)	2,3 (0,9)	192 76,6 (21,9)	0,8 (0,9)	1,53 [-0,90; 3,95]; 0,217	
Körperbild	VX20-121-103	268 78,6 (21,4)	1,0 (0,8)	270 75,8 (23,7)	2,5 (0,8)	-1,49 [-3,70; 0,72]; 0,185	
	VX20-121-102	186 91,1(16,5)	-0,1 (0,7)	192 92,8 (14,4)	-0,6 (0,7)	0,50 [-1,34; 2,33]; 0,594	
	VX20-121-103	268 94,2 (12,0)	-1,2 (0,6)	270 92,8 (14,5)	0,2 (0,6)	-1,39 [-3,02; 0,24]; 0,094	
Essstörungen	VX20-121-102	186 72,3 (19,8)	2,2 (0,9)	192 70,4 (20,1)	1,7 (0,9)	0,58 [-2,02; 3,18]; 0,664	
	VX20-121-103	268 78,6 (21,4)	1,0 (0,8)	270 75,8 (23,7)	2,5 (0,8)	-1,49 [-3,70; 0,72]; 0,185	
	VX20-121-102	186 91,1(16,5)	-0,1 (0,7)	192 92,8 (14,4)	-0,6 (0,7)	0,50 [-1,34; 2,33]; 0,594	
Therapiebelastung	VX20-121-103	268 94,2 (12,0)	-1,2 (0,6)	270 92,8 (14,5)	0,2 (0,6)	-1,39 [-3,02; 0,24]; 0,094	
	VX20-121-102	186 72,3 (19,8)	2,2 (0,9)	192 70,4 (20,1)	1,7 (0,9)	0,58 [-2,02; 3,18]; 0,664	
	VX20-121-103	268 78,6 (21,4)	1,0 (0,8)	270 75,8 (23,7)	2,5 (0,8)	-1,49 [-3,70; 0,72]; 0,185	

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	D-IVA/TEZ/VNZ			IVA/TEZ/ELX + IVA			D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
subjektive Gesundheits-einschätzung ^d	VX20-121-103	268 71,7 (19,1)	2,6 (0,8)	270 70,3 (19,7)	2,1 (0,8)	0,45 [−1,71; 2,61]; 0,680	
	VX20-121-102	182 73,9 (19,5)	0,2 (0,8)	184 71,1 (19,2)	−0,1 (0,8)	0,28 [−2,04; 2,60]; 0,814	
	VX20-121-103	254 72,8 (20,1)	−0,6 (0,8)	259 71,5 (19,6)	0,3 (0,8)	−0,87 [−3,07; 1,34]; 0,439	
CFQ-R, Eltern- / Betreuer-Version [bei Kindern ≤ 13 Jahre]; ergänzend dargestellt ^e							
körperliches Wohlbefinden							
VX20-121-102	4	87,5 (13,2)	3,5 (3,1)	8	90,1 (10,7)	1,0 (2,0)	2,55 [−6,29; 11,38]; 0,531
VX20-121-103	12	85,4 (21,0)	5,5 (4,2)	10	86,1 (14,4)	4,9 (4,6)	0,69 [−12,54; 13,92]; 0,914
Gefühlslage							
VX20-121-102	4	78,7 (11,0)	−8,4 (4,1)	8	79,2 (14,0)	5,7 (3,0)	−14,09 [−25,70; −2,49]; 0,022 SMD: −1,56 [−3,01; −0,11]
VX20-121-103	12	79,4 (18,7)	5,6 (4,1)	10	82,2 (16,4)	2,3 (4,6)	3,30 [−10,14; 16,74]; 0,608
Vitalität							
VX20-121-102	4	69,3 (18,0)	−6,6 (6,0)	8	66,7 (16,7)	5,7 (4,3)	−12,30 [−31,82; 7,22]; 0,169
VX20-121-103	12	70,0 (17,2)	1,9 (4,7)	10	72,9 (18,0)	8,0 (5,2)	−6,08 [−21,14; 8,97]; 0,406

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	D-IVA/TEZ/VNZ			IVA/TEZ/ELX + IVA			D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
soziale Einschränkungen	Domäne in Eltern- / Betreuer-Version nicht enthalten						
Rollenfunktion	Domäne in Eltern- / Betreuer-Version nicht enthalten						
Körperbild							
VX20-121-102	4	73,3 (20,2)	6,9 (9,6)	8	73,6 (13,2)	-1,3 (6,9)	8,14 [-19,56; 35,85]; 0,521
VX20-121-103	12	86,1 (17,8)	9,8 (5,1)	10	79,6 (23,6)	2,9 (5,6)	6,92 [-9,19; 23,04]; 0,378
Essstörungen							
VX20-121-102	4	90,0 (14,9)	0,4 (3,8)	8	89,6 (19,8)	-3,4 (2,5)	3,77 [-6,73; 14,27]; 0,440
VX20-121-103	12	91,7 (15,1)	4,0 (2,9)	10	94,4 (14,8)	-2,5 (3,2)	6,48 [-2,87; 15,82]; 0,159
Therapiebelastung							
VX20-121-102	4	57,8 (18,3)	22,0 (6,3)	8	61,1 (16,8)	1,5 (4,2)	20,48 [2,50; 38,46]; 0,030 SMD: 1,57 [0,12; 3,01]
VX20-121-103	12	65,7 (19,8)	4,7 (4,5)	10	61,1 (30,9)	-1,3 (4,9)	6,03 [-8,21; 20,27]; 0,384
subjektive Gesundheits-einschätzung							
VX20-121-102	4	82,2 (21,7)	-0,6 (6,2)	8	69,4 (12,9)	12,3 (4,6)	-12,93 [-30,15; 4,29]; 0,127
VX20-121-103	12	75,9 (24,1)	3,4 (5,1)	10	79,6 (14,1)	1,6 (5,7)	1,83 [-14,59; 18,25]; 0,817

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	D-IVA/TEZ/VNZ			IVA/TEZ/ELX + IVA			D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 52 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Schulaktivitäten ^f							
VX20-121-102	4	85,0 (14,9)	0,9 (7,7)	8	84,4 (14,4)	-8,0 (5,7)	8,82 [-14,91; 32,56]; 0,404
VX20-121-103	12	81,9 (15,0)	1,2 (4,0)	10	79,2 (23,4)	-5,3 (4,5)	6,50 [-7,10; 20,10]; 0,317
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Werte zu Baseline, den Wochen 16, 24, und 52 und Werte für alle Adjustierungsvariablen aufweisen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Daten zur Analyse beitragen, kann darüber liegen. MW und SD zu Studienbeginn können auf wiederum anderen Patientenzahlen basieren. b. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezgl. Visite, Alter zu Screening (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV₁% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen. Für die Studie VX20-121-103 zusätzlich Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation) als fester Effekt. Alter zu Screening (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) entfällt im Modell, wenn allein die Eltern- / Betreuer-Version des CFQ-R zusammengefasst wird. Geschätzter Behandlungseffekt stellt den Unterschied in den über die Wochen 16, 24 und 52 gemittelten Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen dar. c. Höhere Werte bedeuten bessere Symptomatik (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. Domäne nur in Patientenversion für Jugendliche oder Erwachsene (≥ 14 Jahre) enthalten e. Höhere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. Domäne nur in Eltern- / Betreuerversion enthalten CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; F/F: homozygot für F508del-Mutation; F/G: heterozygot für F508del- und Gating-Mutation; F/MF: heterozygot für F508del- und Minimalfunktionsmutation; F/RF: heterozygot für F508del- und Restfunktionsmutation; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TEZ: Tezacaftor; VNZ: Vanzacaftor							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtmortalität, jegliche pulmonale Exazerbationen, schwere pulmonale Exazerbationen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (beide erhoben über den CFQ-R) maximal Hinweise und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (SUE, schwere UEs, Abbruch wegen UE) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für beide Studien liegen keine geeigneten Auswertungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr) vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere pulmonale Exazerbationen

In der Studie VX20-121-102 zeigt sich für den kombinierten Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen, bestehend aus Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und i. v. Antibiotika behandelungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung, auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor. Es liegen keine geeigneten Auswertungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr) vor. Insgesamt ergibt sich für die Population der Studie VX20-121-102 (Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. In der Studie VX20-121-103 zeigt sich auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Des Weiteren liegen keine geeigneten Auswertungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr) vor. Für die Population der Studie VX20-121-103 (Patientinnen und Patienten mit den Genotypen F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (CFQ-R)

Für die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und für die nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhobene Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung, sowie für die nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhobenen Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen***SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- FEV₁ (als Anteil des standardisierten Normwerts [in %]) zu Studienbeginn (< 70 % vs. ≥ 70 %)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren für den primären Endpunkt absolute Veränderung des FEV₁ von Studienbeginn bis Woche 24 präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Morbidität

Schwere pulmonale Exazerbationen

Der kombinierte Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen ist operationalisiert als Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und / oder i. v. Antibiotika behandelungspflichtige pulmonale Exazerbation. Eine Hospitalisierung stellt ein schwerwiegendes Ereignis dar. Bei einem überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis im kombinierten Endpunkt führte die pulmonale Exazerbation zu einer Hospitalisierung (etwa 69 % [Studie VX20-121-102] bzw. 64 % [Studie VX20-121-103]). Zudem wird davon ausgegangen, dass schwere pulmonale Exazerbationen bei günstigen Rahmenbedingungen ebenfalls ambulant behandelt werden konnten. Der Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen wird daher der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität		
VX20-121-102	0 vs. 0 RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	0 vs. 0 RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
pulmonale Exazerbationen		
VX20-121-102	25,5 % vs. 29,7 % RR: 0,871 [0,637; 1,192]; p = 0,389	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	21,5 % vs. 20,4 % RR: 1,042 [0,758; 1,434]; p = 0,800	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere pulmonale Exazerbationen ^c		
VX20-121-102	5,1 % vs. 12,9 % RR: 0,404 [0,201; 0,813]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^d
VX20-121-103	6,7 % vs. 5,9 % RR: 1,096 [0,571; 2,101]; p = 0,783	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation		
VX20-121-102	4,1 % vs. 8,4 % RR: 0,500 [0,222; 1,130]; p = 0,096	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	4,9 % vs. 3,1 % RR: 1,430 [0,623; 3,284]; p = 0,399	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung		
VX20-121-102	1,5 % vs. 5,0 % RR: 0,297 [0,083; 1,061]; p = 0,062	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	2,1 % vs. 3,1 % RR: 0,724 [0,255; 2,058]; p = 0,545	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (CFQ-R)		
Atmungssystem		
VX20-121-102	mittlere Änderung: 0,8 vs. -1,6 MWD: 2,40 [-0,28; 5,08]; p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: -0,4 vs. -1,1 MWD: 0,66 [-1,40; 2,71]; p = 0,530	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gastrointestinale Symptome		
VX20-121-102	mittlere Änderung: -0,7 vs. -0,7 MWD: 0,01 [-2,50; 2,52]; p = 0,992	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: -1,6 vs. -0,7 MWD: -0,96 [-3,15; 1,24]; p = 0,394	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme (≥ 14 Jahre)		
VX20-121-102	mittlere Änderung: 0,3 vs. -0,7 MWD: 0,96 [-3,27; 5,18]; p = 0,657	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: 0,7 vs. -2,5 MWD: 3,16 [-0,02; 6,34]; p = 0,052	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)		
körperliches Wohlbefinden		
VX20-121-102	mittlere Änderung: 1,1 vs. -0,3 MWD: 1,41 [-0,77; 3,58]; p = 0,204	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: 0,03 vs. 0,5 MWD: -0,44 [-2,47; 1,58]; p = 0,666	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage		
VX20-121-102	mittlere Änderung: 0,9 vs. 0,4 MWD: 0,51 [-1,75; 2,77]; p = 0,658	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: -0,4 vs. 0,3 MWD: -0,61 [-2,45; 1,24]; p = 0,519	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität (≥ 14 Jahre)		
VX20-121-102	mittlere Änderung: -1,3 vs. -1,8 MWD: 0,42 [-2,37; 3,21]; p = 0,768	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: -1,1 vs. -2,6 MWD: 1,51 [-0,75; 3,77]; p = 0,190	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Einschränkungen		
VX20-121-102	mittlere Änderung: 1,6 vs. 1,8 MWD: -0,24 [-2,63; 2,16]; p = 0,845	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: 2,4 vs. 2,1 MWD: 0,32 [-1,69; 2,32]; p = 0,757	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion (≥ 14 Jahre)		
VX20-121-102	mittlere Änderung: 1,6 vs. -0,5 MWD: 2,06 [-0,37; 4,48]; p = 0,096	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
VX20-121-103	mittlere Änderung: 0,5 vs. -0,04 MWD: 0,59 [-1,45; 2,63]; p = 0,572	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		
VX20-121-102	mittlere Änderung: 2,3 vs. 0,8 MWD: 1,53 [-0,90; 3,95]; p = 0,217	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: 1,0 vs. 2,5 MWD: -1,49 [-3,70; 0,72]; p = 0,185	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		
VX20-121-102	mittlere Änderung: -0,1 vs. -0,6 MWD: 0,50 [-1,34; 2,33]; p = 0,594	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: -1,2 vs. 0,2 MWD: -1,39 [-3,02; 0,24]; p = 0,094	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		
VX20-121-102	mittlere Änderung: 2,2 vs. 1,7 MWD: 0,58 [-2,02; 3,18]; p = 0,664	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: 2,6 vs. 2,1 MWD: 0,45 [-1,71; 2,61]; p = 0,680	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
subjektive Gesundheits- einschätzung (≥ 14 Jahre)		
VX20-121-102	mittlere Änderung: 0,2 vs. -0,1 MWD: 0,28 [-2,04; 2,60]; p = 0,814	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX20-121-103	mittlere Änderung: -0,6 vs. 0,3 MWD: -0,87 [-3,07; 1,34]; p = 0,439	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs		
VX20-121-102	10,7 % vs. 10,9 % RR: 0,984 [0,559; 1,730]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
VX20-121-103	8,1 % vs. 11,4 % RR: 0,709 [0,427; 1,177]; p = 0,227	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs		
VX20-121-102	9,2 % vs. 6,9 % RR: 1,325 [0,678; 2,590]; p = 0,531	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
VX20-121-103	8,5 % vs. 10,0 % RR: 0,842 [0,503; 1,410]; p = 0,541	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs		
VX20-121-102	2,0 % vs. 4,5 % RR: 0,458 [0,143; 1,463]; p = 0,226	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
VX20-121-103	4,9 % vs. 3,1 % RR: 1,583 [0,696; 3,599]; p = 0,290	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. operationalisiert als „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und / oder i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation“, zur Definition siehe Abschnitt I 4.1 d. Der Effekt ist nicht quantifizierbar, da zwar anzunehmen ist, dass nicht schwere Ereignisse den Effekt nicht gänzlich infrage stellen, aber dennoch eine Unsicherheit über die Größe des Effektes verbleibt (siehe Abschnitt I 4.1). CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; i. v.: intravenös; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; VNZ: Vanzacaftor		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor

Positive Effekte	Negative Effekte
VX20-121-102 (≥ 12 Jahre, F/MF-Genotyp)	
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ schwere pulmonale Exazerbationen: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
VX20-121-103 (≥ 12 Jahre, Genotypen F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend exklusive F508del-Mutation)	
–	–
ELX: Elexacaftor; F/F: homozygot für F508del-Mutation; F/G: heterozygot für F508del- und Gating-Mutation; F/MF: heterozygot für F508del- und Minimalfunktionsmutation; F/RF: heterozygot für F508del- und Restfunktionsmutation; IVA: Ivacaftor; TEZ: Tezacaftor	

Die vorliegende Fragestellung umfasst Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren legt der pU keine vergleichenden Daten vor. Aus der Studie VX20-121-102 liegen Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren vor, die heterozygot bezüglich F508del- und MF-Mutation (F/MF-Genotyp) sind. Aus der Studie VX20-121-103 liegen Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit den Genotypen F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation vor.

Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und heterozygot bezüglich F508del- und MF-Mutation (F/MF-Genotyp) sind, zeigt sich ein positiver Effekt von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen der Kategorie Morbidität. Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob und in welchem Umfang auch nicht schwere Ereignisse in die Ergebnisse eingehen. Der Effekt ist nicht quantifizierbar, da zwar anzunehmen ist, dass nicht schwere Ereignisse den Effekt

nicht gänzlich infrage stellen, aber dennoch eine Unsicherheit über die Größe des Effektes verbleibt (siehe Abschnitt I 4.1). Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit F/MF-Genotyp einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor.

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, bei denen ein F/F-Genotyp, F/G-Genotyp, F/RF-Genotyp oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist, vorliegt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 18: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen		
von 6 bis 11 Jahren	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt (keine relevante Studie)
ab 12 Jahren und F/MF-Genotyp		Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie ^b)
ab 12 Jahren und den Genotypen F/F, F/G, F/RF oder auf IVA/TEZ/ELX ansprechend exklusive F508del-Mutation		Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie ^c)
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie VX20-121-102 wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation waren und zusätzlich eine MF-Mutation im CFTR-Gen aufwiesen. Eine MF-Mutation war definiert als Mutation, die entweder dazu führt, dass kein CFTR-Protein translatiert wird, oder die gemäß In-vitro-Tests nicht auf Tezacaftor, Vanzacaftor oder Tezacaftor/Vanzacaftor anspricht. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit anderen dem F/MF-Genotyp zugrunde liegenden MF-Mutationen, welche nicht von der Studie VX20-121-102 aber vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, übertragen werden können. c. In die Studie VX20-121-103 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die 1 der folgenden Mutationen aufwiesen: homozygot für die F508del-Mutation (F/F) oder heterozygot für die F508del-Mutation und 1 Gating-Mutation (F/G) oder 1 Restfunktionsmutation (F/RF), oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend exklusive F508del-Mutation). CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; F/F: homozygot für F508del-Mutation; F/G: heterozygot für F508del- und Gating-Mutation; F/MF: heterozygot für F508del- und Minimalfunktionsmutation; F/RF: heterozygot für F508del- und Restfunktionsmutation; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IVA: Ivacaftor; TEZ: Tezacaftor		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose mit F/MF-Genotyp einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren exklusive F/MF-Genotyp einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2025. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00407-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00407-7).
3. European Medicines Agency. CHMP assessment report - Alyftrek. 2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ≥ 2 Jahre, Nicht- Klasse-I Mutation (keine Gating-Mutation und keine F508del-Mutation)). Vom 16. Oktober 2025 [online]. 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11981/2025-10-16_AM-RL-XII_Ivacaftor_Tezacaftor_Elexacaftor_D-1194_TrG.pdf.
5. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL et al. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet 2003; 361(9370): 1671-1676. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13368-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13368-5).
6. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VNZ Combination Therapy in Subjects with Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF); Study VX20-121-102; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
7. Vertex Pharmaceuticals. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VNZ Combination Therapy in Subjects with Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF); Study VX20-121-102; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2024.
8. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF) [online]. [Zugriff: 14.07.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31.

9. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF) [online]. 2024 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033080>.

10. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2025; 13(3): 256-271.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00411-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00411-9).

11. Gemeinsamer B. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor; Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen [online]. 2025 [Zugriff: 14.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8979/2025-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Deutivacaftor-Tezacaftor-Vanzacaftor_D-1213.pdf.

12. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation; Study VX20-121-103; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.

13. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation; Study VX20-121-103; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.

14. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation [online]. [Zugriff: 14.07.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85.

15. Vertex Pharmaceuticals. A Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive (TCR) CFTR Mutation and No F508del Mutation [online]. 2024 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05076149>.
16. VERTEX. Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Filmtabletten; Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Filmtabletten [online]. 06.2025 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. VERTEX. Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg / -75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 11.2025 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Pseudomonas aeruginosa [online]. 2022. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-022I_S3_Lungenerkrankung-bei-Mukoviszidose-Pseudomonas-aeruginosa_2023-02_02.pdf.
19. Schwarz C, Schulte-Hubbert B, Bend J et al. S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit Pseudomonas aeruginosa. Pneumologie 2018; 72(5): 347-392. <https://doi.org/10.1055/s-0044-100191>.
20. Zemanick E, Mayer-Hamblett N, Fajac I et al. The Association Between Sweat Chloride and Outcomes Following Treatment With CFTR Modulators Including Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor. 48th European Cystic Fibrosis Conference 2025.
21. Zemanick ET, Ramsey B, Sands D et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. J Cyst Fibros 2025; 24(2): 246–254. <https://doi.org/10.1016/j.icf.2024.12.006>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung; finaler Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-61>.
24. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ et al. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. J Cyst Fibros 2015; 14(5): 580–586. <https://doi.org/10.1016/j.icf.2015.01.005>.
25. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004; 38(3): 204–209. <https://doi.org/10.1002/ppul.20054>.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2011 [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf.

27. 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]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.

28. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
deutivacaftor OR VX-561 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
deutivacaftor* OR VX-561 OR (VX 561) OR VX561

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
deutivacaftor, VX-561, VX561 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ und BMI

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidity, stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie		D-IVA/TEZ/VNZ			IVA/TEZ/ELX + IVA			D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
Endpunkt		N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis / zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis / zu Woche 52 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidity								
FEV ₁ ^c								
VX20-121-102		189	67,0 (15,3)	0,5 (0,3)	196	67,2 (14,6)	0,4 (0,3)	0,12 [-0,76; 1,00]; 0,792
VX20-121-103		271	67,2 (14,6)	0,3 (0,2)	277	66,4 (14,9)	-0,01 (0,2)	0,31 [-0,36; 0,99]; 0,360
BMI [kg/m ²]								
VX20-121-102		179	22,7 (3,4)	0,3 (0,1)	187	23,0 (3,9)	0,1 (0,1)	0,22 [-0,05; 0,49]; 0,107
VX20-121-103		248	23,3 (4,0)	0,4 (0,1)	266	22,9 (3,3)	0,2 (0,1)	0,16 [-0,05; 0,36]; 0,144
BMI (altersabhängiger z-Score)								
VX20-121-102		27 ^d	-0,4 (1,1)	0,3 (0,1)	32 ^d	-0,1 (0,9)	-0,1 (0,1)	0,34 [0,07; 0,61]; 0,016 SMD: 0,64 [0,11; 1,17]
VX20-121-103		42 ^d	-0,2 (1,0)	0,1 (0,1)	35 ^d	-0,3 (1,0)	-0,1 (0,1)	0,24 [0,06; 0,42]; 0,011 SMD: 0,59 [0,13; 1,05]
a. Für FEV₁: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Werte zu Baseline, den Wochen 16, 24, 36 und 52 und Werte für alle Adjustierungsvariablen aufweisen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Daten zur Analyse beitragen, kann darüber liegen. MW und SD zu Studienbeginn können auf wiederum anderen Patientenzahlen basieren. Für die beiden BMI-Auswertungen: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Werte zu Baseline, Woche 52 und Werte für alle Adjustierungsvariablen aufweisen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die insgesamt Daten zur Analyse beitragen, ist höher; MW und SD zu Studienbeginn basieren auf wiederum höheren Patientenzahlen. b. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezgl. Visite, Alter zu Screening (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) (nicht beim BMI über den altersabhängigen z-Score) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV₁% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen. Für die Studie VX20-121-103 zusätzlich Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation) als fester Effekt. Geschätzter Behandlungseffekt für BMI und BMI-z-Score stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52 dar; für FEV₁ den Unterschied in den über die Wochen 16, 24, 36 und 52 gemittelten Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen.								

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	D-IVA/TEZ/VNZ			IVA/TEZ/ELX + IVA			D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX + IVA
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis / zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis / zu Woche 52 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Studie							

c. als Anteil des für Alter, Geschlecht und Körpergröße vorhergesagten Mittelwertes
d. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≤ 20 Jahre

BMI: Body-Mass-Index; D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; F/F: homozygot für F508del-Mutation; F/G: heterozygot für F508del- und Gating-Mutation; F/MF: heterozygot für F508del- und Minimalfunktionsmutation; F/RF: heterozygot für F508del- und Restfunktionsmutation; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TEZ: Tezacaftor; VNZ: Vanzacaftor

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOC's / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-102) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 202
Gesamtrate UEs^c	183 (93,4)	191 (94,6)
Infections and infestations	129 (65,8)	143 (70,8)
COVID-19	49 (25,0)	54 (26,7)
Nasopharyngitis	45 (23,0)	35 (17,3)
Influenza	19 (9,7)	10 (5,0)
Upper respiratory tract infection	17 (8,7)	27 (13,4)
Viral upper respiratory tract infection	17 (8,7)	18 (8,9)
Sinusitis	10 (5,1)	10 (5,0)
Respiratory tract infection	8 (4,1)	12 (5,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	94 (48,0)	98 (48,5)
Cough	45 (23,0)	41 (20,3)
Oropharyngeal pain	24 (12,2)	23 (11,4)
Nasal congestion	19 (9,7)	24 (11,9)
Rhinorrhoea	19 (9,7)	14 (6,9)
Sputum increased	18 (9,2)	21 (10,4)
Sinus congestion	14 (7,1)	5 (2,5)
Haemoptysis	13 (6,6)	11 (5,5)
Productive cough	12 (6,1)	5 (2,5)
Investigations	72 (36,7)	72 (35,6)
Blood creatine phosphokinase increased	18 (9,2)	24 (11,9)
Alanine aminotransferase increased	13 (6,6)	11 (5,5)
Aspartate aminotransferase increased	12 (6,1)	9 (4,5)
Gastrointestinal disorders	64 (32,7)	68 (33,7)
Diarrhoea	21 (10,7)	15 (7,4)
Abdominal pain upper	12 (6,1)	6 (3,0)
Abdominal pain	10 (5,1)	14 (6,9)
Constipation	7 (3,6)	10 (5,0)
Nausea	7 (3,6)	17 (8,4)
Abdominal distension	5 (2,6)	10 (5,0)
General disorders and administration site conditions	56 (28,6)	47 (23,3)
Pyrexia	24 (12,2)	21 (10,4)
Fatigue	18 (9,2)	16 (7,9)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-102) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 202
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	41 (20,9)	48 (23,8)
Arthralgia	10 (5,1)	11 (5,5)
Back pain	9 (4,6)	16 (7,9)
Nervous system disorders	39 (19,9)	34 (16,8)
Headache	25 (12,8)	22 (10,9)
Injury, poisoning and procedural complications	36 (18,4)	36 (17,8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	30 (15,3)	35 (17,3)
Rash	12 (6,1)	9 (4,5)
Metabolism and nutrition disorders	20 (10,2)	18 (8,9)
Psychiatric disorders	19 (9,7)	34 (16,8)
Reproductive system and breast disorders	7 (3,6)	15 (7,4)
Ear and labyrinth disorders	5 (2,6)	10 (5,0)
Renal and urinary disorders	5 (2,6)	16 (7,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Gesamtrate ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; VNZ: Vanzacaftor		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-102)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 202
Gesamtrate SUEs ^{b, c}	21 (10,7)	22 (10,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. Gesamtrate ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ c. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; VNZ: Vanzacaftor		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)^a – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-102)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 202
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)^{b, c}	18 (9,2)	14 (6,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. Gesamtrate ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ c. Für schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) erfüllten keine SOC's und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; VNZ: Vanzacaftor		

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich:
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor
(Studie VX20-121-102) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 202
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	4 (2,0)	9 (4,5)
Untersuchungen	2 (1,0)	3 (1,5)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,5)	1 (0,5)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,5)	1 (0,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0 (0)	1 (0,5)
Lungenfunktion erniedrigt	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	0 (0)
Überempfindlichkeit	1 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,5)	2 (1,0)
Giardiasis	1 (0,5)	0 (0)
Appendizitis	0 (0)	1 (0,5)
Meningitis aseptisch	0 (0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)
Angst	1 (0,5)	0 (0)
Depression	1 (0,5)	0 (0)
Suizidgedanken	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,5)	1 (0,5)
Dysphonie	1 (0,5)	0 (0)
Sputum vermehrt	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,5)	0 (0)
Ausschlag makulopapulös	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	3 (1,5)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (0,5)
Obstipation	0 (0)	1 (0,5)
Gastritis	0 (0)	1 (0,5)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (0,5)
Ermüdung	0 (0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
b. Gesamtrate ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“		

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich:
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor
(Studie VX20-121-102) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 202
SOC ^a PT ^a		
D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; VNZ: Vanzacaftor		

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-103) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 289
Gesamtrate UEs^c	274 (96,5)	271 (93,8)
Infections and infestations	199 (70,1)	208 (72,0)
COVID-19	58 (20,4)	73 (25,3)
Nasopharyngitis	57 (20,1)	60 (20,8)
Upper respiratory tract infection	55 (19,4)	40 (13,8)
Influenza	33 (11,6)	16 (5,5)
Viral upper respiratory tract infection	20 (7,0)	17 (5,9)
Sinusitis	9 (3,2)	26 (9,0)
Urinary tract infection	9 (3,2)	10 (3,5)
Rhinitis	8 (2,8)	11 (3,8)
Conjunctivitis	5 (1,8)	12 (4,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	145 (51,1)	153 (52,9)
Cough	63 (22,2)	60 (20,8)
Oropharyngeal pain	45 (15,9)	37 (12,8)
Nasal congestion	29 (10,2)	23 (8,0)
Sputum increased	27 (9,5)	29 (10,0)
Sinus congestion	18 (6,3)	10 (3,5)
Haemoptysis	17 (6,0)	22 (7,6)
Productive cough	16 (5,6)	19 (6,6)
Rhinorrhoea	16 (5,6)	22 (7,6)
Dyspnoea	11 (3,9)	21 (7,3)
Gastrointestinal disorders	114 (40,1)	111 (38,4)
Diarrhoea	37 (13,0)	44 (15,2)
Nausea	22 (7,8)	13 (4,5)
Abdominal pain	15 (5,3)	23 (8,0)
Constipation	15 (5,3)	20 (6,9)
Abdominal pain upper	14 (4,9)	13 (4,5)
Vomiting	12 (4,2)	19 (6,6)
Investigations	104 (36,6)	94 (32,5)
Alanine aminotransferase increased	25 (8,8)	18 (6,2)
Blood creatine phosphokinase increased	25 (8,8)	17 (5,9)
Aspartate aminotransferase increased	21 (7,4)	18 (6,2)
Bacterial test positive	7 (2,5)	13 (4,5)
Blood bilirubin increased	5 (1,8)	10 (3,5)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-103) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 289
General disorders and administration site conditions	86 (30,3)	72 (24,9)
Fatigue	33 (11,6)	30 (10,4)
Pyrexia	28 (9,9)	29 (10,0)
Pain	10 (3,5)	3 (1,0)
Nervous system disorders	72 (25,4)	64 (22,1)
Headache	51 (18,0)	41 (14,2)
Dizziness	9 (3,2)	13 (4,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	68 (23,9)	52 (18,0)
Rash	25 (8,8)	13 (4,5)
Acne	11 (3,9)	12 (4,2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	55 (19,4)	71 (24,6)
Back pain	16 (5,6)	15 (5,2)
Arthralgia	14 (4,9)	25 (8,7)
Myalgia	10 (3,5)	7 (2,4)
Injury, poisoning and procedural complications	46 (16,2)	53 (18,3)
Psychiatric disorders	41 (14,4)	36 (12,5)
Anxiety	16 (5,6)	6 (2,1)
Insomnia	11 (3,9)	14 (4,8)
Depression	10 (3,5)	3 (1,0)
Metabolism and nutrition disorders	25 (8,8)	25 (8,7)
Eye disorders	17 (6,0)	18 (6,2)
Renal and urinary disorders	10 (3,5)	15 (5,2)
Reproductive system and breast disorders	10 (3,5)	19 (6,6)
Ear and labyrinth disorders	9 (3,2)	11 (3,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Gesamtrate ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; VNZ: Vanzacaftor		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-103)

Studie SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 289
Gesamtrate SUEs^c	23 (8,1)	33 (11,4)
Infections and infestations	9 (3,2)	12 (4,2)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Gesamtrate ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; VNZ: Vanzacaftor		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)^a – RCT, direkter Vergleich: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Studie VX20-121-103)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 289
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)^{b, c}	24 (8,5)	29 (10,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Gesamtrate ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ c. Für schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) erfüllten keine SOC's und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; VNZ: Vanzacaftor		

Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich:
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor
(Studie VX20-121-103) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 289
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	14 (4,9)	9 (3,1)
Untersuchungen	7 (2,5)	3 (1,0)
Alaninaminotransferase erhöht	6 (2,1)	2 (0,7)
Aspartataminotransferase erhöht	5 (1,8)	2 (0,7)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (0,7)	0 (0)
Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht	2 (0,7)	0 (0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,4)	1 (0,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,4)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,4)	1 (0,3)
Sputum anomal	1 (0,4)	0 (0)
Lungenfunktion erniedrigt	0 (0)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,1)	1 (0,3)
Ermüdung	3 (1,1)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,1)	1 (0,3)
Husten	2 (0,7)	1 (0,3)
Dysphonie	1 (0,4)	0 (0)
Sputum verfärbt	1 (0,4)	0 (0)
Sputum vermehrt	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,7)	1 (0,3)
Amnesie	1 (0,4)	0 (0)
Lethargie	1 (0,4)	0 (0)
Hyperreaktion auf Stimuli	0 (0)	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,7)	1 (0,3)
Agitiertheit	1 (0,4)	0 (0)
Angst	1 (0,4)	0 (0)
Depression	1 (0,4)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,4)	0 (0)
Mentale Erschöpfung	1 (0,4)	1 (0,3)
Stress	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,4)	0 (0)
starke Menstruationsblutung	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich:
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor vs. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor
(Studie VX20-121-103) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX + IVA N = 289
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (0,3)
Distales intestinales Obstruktionssyndrom	0 (0)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Cholangitis	0 (0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,3)
Mangelernährung	0 (0)	1 (0,3)
a. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
b. Gesamtrate ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“		
D-IVA: Deutivacaftor; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; VNZ: Vanzacaftor		

I Anhang D 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 Alyftrek gelten für alle Anwendungsgebiete.

Anwendungsgebiete

Alyftrek-Tabletten werden angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC).

Dosierung und Art der Anwendung

Alyftrek darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des CF-Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen von mindestens einer CFTR-Mutation, die gemäß klinischen und/oder In-vitro-Daten anspricht, (mithilfe einer Genotypisierungsmethode) bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Es gibt nur wenige CF-Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 4 der SmPC aufgeführt sind und die auf die Behandlung ansprechen könnten. Bei solchen Patienten kann die Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn der Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt.

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren sollten entsprechend den Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1-15 behandelt werden.

Tabelle 1-15: Dosierungsempfehlungen für CF-Patienten ab 6 Jahren

Alter	Körpergewicht	Tagesdosis (einmal täglich)
≥ 6 Jahre	<40 kg	<i>Drei Tabletten mit 50 mg Deutivacaftor/20 mg Tezacaftor/4 mg Vanzacaftor</i>
	≥40 kg	<i>Zwei Tabletten mit 125 mg Deutivacaftor/50 mg Tezacaftor/10 mg Vanzacaftor</i>

Jede Dosis sollte auf einmal zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden, und zwar einmal täglich zu etwa der gleichen Tageszeit (siehe Art der Anwendung).“

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)

Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Die Leberfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)

Die Anwendung wird nicht empfohlen. Eine Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein eindeutiger medizinischer Bedarf vorliegt und der Nutzen der Behandlung das Risiko übersteigt. Im Falle einer Behandlung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Leberfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)

Alyftrek sollte nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der SmPC).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei CF-Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. 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 D-IVA/TEZ/VNZ bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten aus klinischen Studien vor. D-IVA/TEZ/VNZ darf bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden, weil Studien mit Tezacaftor an juvenilen Ratten sicherheitsrelevante Befunde ergeben haben (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Patienten mit CF sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, da derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die für andere Anwendungsarten sprechen.

Die 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 zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC).

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

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.11

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CF	Cystic Fibrosis (zystische Fibrose)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
MF	Minimalfunktion
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose (CF) stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor angewendet zur Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen.

In Tabelle 4 der Fachinformation [1] sind diejenigen Mutationen angegeben, die in das Anwendungsgebiet aufgenommen wurden. Gemäß Fachinformation gibt es nur wenige CF-Patientinnen und -Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 4 der Fachinformation aufgeführt sind und die auf die Behandlung ansprechen könnten. Bei solchen Patientinnen und Patienten kann die Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn die Ärztin bzw. der Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und die Patientin bzw. der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Dies schließt CF-Patientinnen und -Patienten mit 2 Klasse-I(Null)-Mutationen aus, da bei diesen Patientinnen und Patienten nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen ist [1].

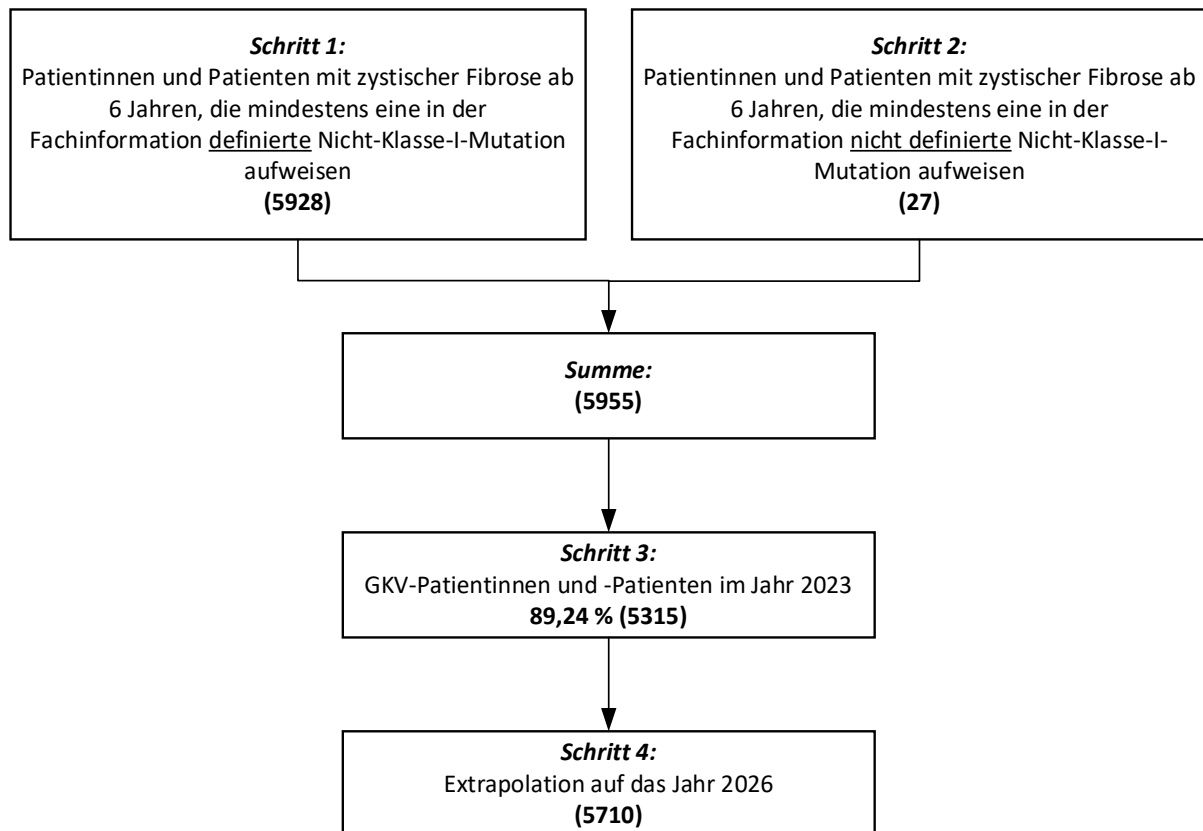
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf an weiteren 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 Abbildung 1). Es liegt ein vorheriges Bewertungsverfahren zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor aus dem Jahr 2025 vor. Der zugehörigen Dossierbewertung [2] lässt sich eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens entnehmen. Im Vergleich zum Erstverfahren aktualisiert der pU nun den GKV-Anteil im Schritt 3 und die Extrapolation im Schritt 4, während Schritte 1 und 2 gleich bleiben.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritte 1 und 2: Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation aufweisen

Der pU liefert die gleiche Anzahl der Patientinnen und Patienten für Schritt 1 (5928) und 2 (27) wie im Erstverfahren zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Jahr 2025 [3] mit Bezug auf dieselbe Quelle: eine Analyse des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Analyse vom 28.05.2025, Berichtsjahr 2023) [4] zu einer vom pU gestellten Anfrage. Zur ausführlichen Beschreibung der Schritte 1 und 2 sei auf die Erstbewertung zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Jahr 2025 verwiesen [2]. Aus der Summe der Anzahlen in den Schritten 1 und 2 ergeben sich 5955 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3: GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2023

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 89,24 % [5,6] berechnet der pU eine Anzahl von 5315 GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2023.

Schritt 4: Extrapolation auf das Jahr 2026

Um die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vom Jahr 2023 auf das Jahr 2026 zu extrapolieren, nimmt der pU eine lineare Regression vor [7]. Diese basiert auf den Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2017 bis 2024 im Deutschen Mukoviszidose-Register [8-15].

Hieraus leitet der pU eine jährliche Steigerung der Zahl der insgesamt im Register erfassten Betroffenen um etwa 175 ab (2,4 % Steigung entsprechend). Bezogen auf das Jahr 2026 gibt der pU somit eine Anzahl von 5710 (entsprechend ca. $5315 \times [1 + 2,4 \%^3]$) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU errechnete Anzahl von 5710 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür wurden in der Erstbewertung zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Jahr 2025 [2] dargestellt und gelten auch im vorliegenden Verfahren. Diese sind

- die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Deutschen Mukoviszidose-Register, wobei ohne diese Einschränkung von einer höheren Patientenzahl auszugehen ist, und
- die potenzielle Erfassung von Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die nicht zwingend vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert:

- von 6 bis 11 Jahren
- ab 12 Jahren und heterozygot bezüglich F508del- und Minimalfunktions(MF)-Mutation (F/MF-Genotyp)
- ab 12 Jahren exklusive einer F/MF-Mutation (non-[F/MF]-Genotyp)

In Modul 3 A liefert der pU keine Patientenzahlen je Patientengruppe. Allerdings werden in der zuvor genannten Analyse des Deutschen Mukoviszidose-Registers [4] 1450 Patientinnen und Patienten für die 2. Patientengruppe angegeben. Diese Anzahl bezieht sich auf das Jahr 2023, ohne Anwendung eines GKV-Anteils. Bei der vom pU veranschlagten jährlichen Steigerung um 2,4 % und dem von ihm veranschlagten GKV-Anteil von 89,24 % (siehe

Abschnitt II 1.3.1, Schritte 3 und 4) ergibt sich bezogen auf das Jahr 2026 eine Anzahl von ca. 1390 (entsprechend ca. $1450 \times [1 + 2,4 \%^3 \times 89,24 \%$) Patientinnen und Patienten. Die bestehenden Unsicherheiten (siehe Erstbewertung [2], dort Abschnitt 3.1.2.2, zu Schritt 1) sind zu beachten. Für die anderen Patientengruppen liegen keine Daten vor.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die Jahre 2027 bis 2031 geht der pU von einer leicht steigenden Prävalenz aus. Dies basiert auf einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register erfassten Betroffenen um etwa 2,4 %. Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2017 bis 2024 im Deutschen Mukoviszidose-Register ermittelt hat [7-15].

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, davon	5710	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Patientenzahl jedoch mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind ▪ die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Deutschen Mukoviszidose-Register, wobei ohne diese Einschränkung von einer höheren Patientenzahl auszugehen ist, und ▪ die potenzielle Erfassung von Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die nicht zwingend vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Für die Patientengruppe ab 12 Jahren und heterozygot bezüglich F508del- und MF-Mutation (F/MF-Genotyp) ergibt sich aus der Analyse des Deutschen Mukoviszidose-Registers und unter Anwendung der vom pU veranschlagten Steigerungsrate und des von ihm veranschlagten GKV-Anteils eine Anzahl von ca. 1390 Patientinnen und Patienten.
	von 6 bis 11 Jahren	k. A.	
	ab 12 Jahren und heterozygot bezüglich F508del- und MF-Mutation (F/MF-Genotyp)	k. A.	
	ab 12 Jahren exklusive einer F/MF-Mutation (non-[F/MF]-Genotyp)	k. A.	
a. Angaben des pU			
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor benannt.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor sowie von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [1,16].

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor sowie von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (75 mg Tabletten) entsprechen nicht dem vom pU angegebenen Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2026. Die Abweichung ist für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gering, für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (75 mg Tabletten) führen sie jedoch zu einer Unterschätzung.

Für Ivacaftor in einer anderen Wirkstärke (150 mg Tabletten) stimmen die Angaben des pU mit der Lauer-Taxe für die 28-Stück-Packung überein. Allerdings steht eine etwas wirtschaftlichere Packungsgröße (56 Stück) als die vom pU herangezogene zur Verfügung.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	196 406,24	0	0	196 406,24	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	124 126,46 + 71 999,38	0	0	196 125,84	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind unterschätzt, da vor allem die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (75 mg Tabletten) nicht dem vom pU angegebenen Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2026 entsprechen.
a. Angaben des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitative Angabe zum Versorgungsanteil von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor. Er geht davon aus, dass neu einzustellende Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation direkt nach der Diagnosestellung auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eingestellt werden. Zudem werden dem pU zufolge langfristig Patientinnen und Patienten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor), Lumacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor-Monotherapie auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor umgestellt.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass eine Behandlung vornehmlich ambulant erfolgt.

II 3 Literatur

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

1. VERTEX. Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Filmtabletten, Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Filmtabletten [online]. 06.2025 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Zystische Fibrose, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, ≥ 6 Jahre); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 27.08.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-24>.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 04.09.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1245/#dossier>.
4. Stat-Up Statistical Consulting Data Science. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex - Patienten mit F508del-Mutation und anderen auf VNZ TC ansprechenden Mutationen. 2025.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen), Bevölkerungsstand zum 30.09.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand (Jahresdurchschnitt 2025). 2026.
7. Vertex Pharmaceuticals Germany. Eigene Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. 2026.
8. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
9. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
10. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
11. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021.
12. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022.

13. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2022. 2023.
14. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023. 2024.
15. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2024. 2025.
16. VERTEX. Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg / -75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 11.2025 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.