

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	56
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX20-121-102 und VX20-121-103	16
Tabelle 1-8: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1	38
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	51
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	60
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	61
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	62
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	62
Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für CF-Patienten ab 6 Jahren	63

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	Adverse Event of Special Interest
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CF-IQ	Cystic Fibrosis Impact Questionnaire
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CYP	Cytochrom P450
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
D-IVA	Deutivacaftor
D-IVA/TEZ/VNZ	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
EG	Europäische Gemeinschaft
ELX	Elexacaftor
EMA	European Medicines Agency
F/G	Genotyp, der heterozygot für die F508del-Mutation ist und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweist
F/MF	Genotyp, der heterozygot für die F508del-Mutation ist und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweist
F/RF	Genotyp, der heterozygot für die F508del-Mutation ist und auf dem zweiten Allel eine Restfunktionsmutation aufweist
F508del	Mutation im CFTR-Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (percent predicted forced expiratory volume in 1 second)
FRT	Fisher Rat Thyroid cells
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
GPP	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
i.v.	Intravenös
IVA	Ivacaftor
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
LS	Least Squares
MF	Minimalfunktion (Minimal Function)
mg	Milligramm
mmol/L	Millimol pro Liter
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MW	Mittelwert
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
R117H	Mutation im CFTR-Gen, bei der die Aminosäure Arginin (R) an Position 117 durch Histidin (H) ersetzt wurde
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEZ	Tezacaftor
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
VNZ	Vanzacافتor
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Anschrift:	Sonnenstr. 19 / Zugang 2, 2. Stock 80331 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Anschrift:	Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent, Dublin 9, D09 T665, Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor
Handelsname:	Alyftrek®
ATC-Code:	R07AX33
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45221, 43204, 46122
Pharmazentralnummer (PZN)	19882103, 19882095
ICD-10-GM-Code	E84.0, E84.1, E84.80, E84.87, E84.88, E84.9
Alpha-ID	I2487, I2488, I32495, I130516, I129376, I18531

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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).	30.06.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen ^c	Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.

c: Für das Dossier ergeben sich die folgenden Patientengruppen:

- Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen,
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen exklusive F/MF-Genotyp.

d: Bei Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek[®]) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung für seltene Leiden (Orphan Drug), entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 l. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Eine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA erfolgt nicht. Vielmehr wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet. Die folgende Beschreibung der im Beratungsgespräch festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek[®]) und der Erforderlichkeit deren Anpassung aufgrund neuer Erkenntnisse erfolgt ausschließlich für den Fall einer Neubewertung des Zusatznutzens bei Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Anzumerken ist jedoch, dass die Vergleichstherapie der Zulassungsstudien mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zzgl. Ivacaftor) identisch mit der nach einer Überschreitung der Umsatzgrenze festzulegenden zVT ist.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Eine eigenständige Festlegung einer zVT durch den G-BA erfolgt nicht. Vielmehr wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet. Die folgende Beschreibung der im Beratungsgespräch festgelegten zVT für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) und der Erforderlichkeit deren Anpassung aufgrund neuer Erkenntnisse erfolgt ausschließlich für den Fall einer Neubewertung des Zusatznutzens bei Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Anzumerken ist jedoch, dass die Vergleichstherapie der Zulassungsstudien mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) identisch mit der nach einer Überschreitung der Umsatzgrenze festzulegenden zVT ist.

Am 13. Juni 2024 fand ein Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Zum Zeitpunkt der Beratung wurde noch von folgendem Anwendungsgebiet für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ausgegangen: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens basierend auf klinischer Evidenz und/oder *In-vitro*-Daten eine auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor responsive Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen. Die Zulassung erfolgte am 30.06.2025 für das erweiterte Anwendungsgebiet der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Der G-BA bestimmte entsprechend den derzeit aktuellen, für den deutschen Versorgungskontext relevanten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Mukoviszidose (ECFS) im Beratungsgespräch für alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor als zVT. Dazu zählen auch Patientinnen und Patienten mit einer F508del-Mutation und einer Gating-Mutation.

Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit CF, die eine Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation), aber keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, hat der G-BA im Beratungsgespräch Ivacaftor als zVT benannt. Zum Zeitpunkt der Beratung war alleinig der Wirkstoff Ivacaftor als Monotherapie für diese Patientinnen und Patienten als kausale Therapieoption zugelassen. Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit CF, die mindestens eine auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor responsive Mutation im CFTR-Gen aufweisen, aber keine F508del-Mutation oder Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation), hat der G-BA im Beratungsgespräch Best-Supportive-Care (BSC) als zVT benannt. Zum Zeitpunkt der Beratung war für diese Patientinnen und Patienten keine spezifische kausale Therapie zugelassen.

Am 04.04.2025 wurde das Anwendungsgebiet von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor erweitert, sodass diese Tripel-Kombinationstherapie nun zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, zugelassen ist. Daher und aus den folgenden Gründen ist für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor insgesamt für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, alleinig der CFTR-Modulator Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor als zVT zu bestimmen.

Da CFTR-Korrektoren wie Tezacaftor und Elxacaftor die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran zusätzlich zu vielen Mutationen auch bei normalem CFTR-Protein (Wildtyp), dessen Prozessierung inhärent ineffizient ist, erhöhen, können auch Patientinnen und Patienten mit Genotypen ohne Defekt im Transport oder der Faltung des CFTR-Proteins von der Therapie mit CFTR-Korrektoren profitieren. Um durch die bestmögliche Anhebung der CFTR-Aktivität die Progression der Erkrankung so stark wie möglich zu bremsen und dadurch eine weitere Gewebedegeneration noch deutlicher zu verlangsamen, legt die Kombination aus Potentiator- und Korrektor-Eigenschaften der Dreifachkombination bestehend aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) somit nahe, diese auch bei Patientinnen und Patienten, die eine Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation), aber keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bevorzugt zu verwenden. So bewirkt eine Umstellung von Ivacaftor allein auf eine Dreifachtherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine signifikante weitere Verbesserung der klinischen Ergebnisse im Versorgungsalltag.

Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit CF, die keine F508del- oder Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation), sondern mindestens eine andere Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, ist Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) aktuell die einzige zugelassene kausale Therapieoption.

Für die Nutzenbewertung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ist daher nach den Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO für alle Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, alleinig der CFTR-Modulator Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor als zVT zu bestimmen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Arzneimittel Alyftrek® ist eine Fixkombination der Wirkstoffe Deutivacaftor, Tezacaftor und Vanzacaftor. Das im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Bei Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung für seltene Leiden (Orphan Drug), entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Der medizinische Zusatznutzen von D-IVA/TEZ/VNZ nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt damit durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Nichtsdestotrotz beantwortet das vorliegende Nutzendossier die Fragestellung nach dem Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Basis der beiden RCT VX20-121-102 und VX20-121-103. Dabei wurden in der Studie VX20-121-102 Patientinnen und Patienten untersucht, die heterozygot für F508del sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe). Bei Patientinnen und Patienten mit dem F/MF-Genotyp, die heterozygot für F508del sind und eine Mutation der Klasse I tragen, bei der kein CFTR-Protein produziert wird, kann D-IVA/TEZ/VNZ nur das CFTR-Protein aus dem einzelnen F508del-Allel modulieren. Daher bestätigt der Nachweis der Wirksamkeit in dieser Population, dass eine einzige ansprechende Mutation ausreicht, um einen klinischen Nutzen zu erzielen, unabhängig von der zweiten CFTR-Mutation. Patientinnen und Patienten mit CF und diesem Genotyp weisen auch unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie mit IVA/TEZ/ELX eine geringere CFTR-Funktion gemessen anhand einer höheren Schweißchloridkonzentration auf und stellen somit die Patientenpopulation dar, bei der die größte Verbesserung der CFTR-Funktion durch D-IVA/TEZ/VNZ zu erwarten ist.

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (exklusive F/MF-Genotyp), untersuchte die Studie VX20-121-103 Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX-ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (non-(F/MF)-Mutationsgruppe). Diese Patientinnen und Patienten weisen unter Therapie mit IVA/TEZ/ELX höhere CFTR-Funktionswerte gemessen anhand einer niedrigeren Schweißchloridkonzentration auf als Patientinnen und Patienten mit einem F/MF-Genotyp, sodass bei den Teilnehmenden der Studie VX20-121-103 durch D-IVA/TEZ/VNZ geringere weitere Verbesserungen der CFTR-Funktion zu erwarten sind als in Studie VX20-121-102.

Des Weiteren erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung des Zusatznutzens für D-IVA/TEZ/VNZ auf Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit diesen Mutationen sowie die Übertragung des Zusatznutzens aus der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt werden konnten. Die Ergebnisse aus der Kohorte 1 der einarmigen Studie VX21-121-105 (Teil B), in die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX-ansprechenden Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen worden sind, werden unterstützend herangezogen.

Ergebnisse der klinischen Studien VX20-121-102 und VX20-121-103

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 und die jeweilige Ableitung des Zusatznutzens pro Endpunkt ist in der folgenden Tabelle 1-7 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX20-121-102 und VX20-121-103

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle bis Woche 52	Es sind keine Todesfälle während der Studienzeiträume aufgetreten.		Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Pulmonale Exazerbationen			
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 52	RR = 0,8711 95%-KI = [0,6366; 1,1920] p-Wert = 0,3885	RR = 1,0421 95%-KI = [0,7576; 1,4335]; p-Wert = 0,7997	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonalen Exazerbationen bis Woche 52	RR = 0,5004 95%-KI = [0,2216; 1,1301] p-Wert = 0,0958	RR = 1,4298 95%-KI = [0,6225; 3,2840] p-Wert = 0,3994	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen bis Woche 52	RR = 0,4038 95%-KI = [0,2005; 0,8133] p-Wert = 0,0111	RR = 1,0957 95%-KI = [0,5714; 2,1011] p-Wert = 0,7833	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen	HR = 0,8413 95%-KI = [0,5777; 1,2253] p-Wert = 0,3677	HR = 1,0762 95%-KI = [0,7494; 1,5456] p-Wert = 0,6909	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 52 Wochen	HR = 0,4863 95%-KI = [0,2098; 1,1271] p-Wert = 0,0928	HR = 1,4491 95%-KI = [0,6189; 3,3927] p-Wert = 0,3927	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen	HR = 0,3854 95%-KI = [0,1857; 0,7997] p-Wert = 0,0105	HR = 1,1021 95%-KI = [0,5609; 2,1653] p-Wert = 0,7779	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Lungenfunktion (FEV ₁ %)			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) bis Woche 52	Δ LS MW = 0,12 95%-KI = [-0,76; 1,00] p-Wert = 0,7918 Hedges' g = 0,03 Hedges' 95%-KI = [-0,17; 0,23] Hedges' p-Wert = 0,7917	Δ LS MW = 0,31 95%-KI = [-0,36; 0,99] p-Wert = 0,3597 Hedges' g = 0,08 Hedges' 95%-KI = [-0,09; 0,25] Hedges' p-Wert = 0,3597	Zusatznutzen nicht belegt
Schweißchloridkonzentration			
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = -8,03 95%-KI = [-9,91; -6,14] p-Wert <0,0001 Hedges' g = -0,86 Hedges' 95%-KI = [-1,06; -0,65] Hedges' p-Wert <0,0001	Δ LS MW = -2,77 95%-KI = [-4,55, -0,98]; p-Wert = 0,0024 Hedges' g = -0,26 Hedges' 95%-KI = [-0,43, -0,09]; Hedges' p-Wert = 0,0025	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für F/MF-Mutationsgruppe Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 52	RR = 1,1540 95%-KI = [1,0012; 1,3301] p-Wert = 0,0481	RR = 0,9685 95%-KI = [0,8964, 1,0465] p-Wert = 0,4182	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Woche 52	RR = 1,9597 95%-KI = [1,3197; 2,9101] p-Wert = 0,0009	RR = 1,1124 95%-KI = [0,9223; 1,3416] p-Wert = 0,2654	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Wachstumsparameter und Ernährungszustand			
Absolute Veränderung des BMI zu Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,22 95%-KI = [-0,05; 0,49] p-Wert = 0,1070 Hedges' g = 0,17 Hedges' 95%-KI = [-0,04; 0,37] Hedges' p-Wert = 0,1076	Δ LS MW = 0,16 95%-KI = [-0,05; 0,36] p-Wert = 0,1442 Hedges' g = 0,13 Hedges' 95%-KI = [-0,04; 0,30] Hedges' p-Wert = 0,1447	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,34 95%-KI = [0,07; 0,61] p-Wert = 0,0156 Hedges' g = 0,64 Hedges' 95%-KI = [0,11; 1,17] Hedges' p-Wert = 0,0181	Δ LS MW = 0,24 95%-KI = [0,06; 0,42] p-Wert = 0,0109 Hedges' g = 0,59 Hedges' 95%-KI = [0,13; 1,05] Hedges' p-Wert = 0,0125	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) zu Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,50 95%-KI = [-0,29; 1,29] p-Wert = 0,2125 Hedges' g = 0,13 Hedges' 95%-KI = [-0,08; 0,34] Hedges' p-Wert = 0,2130	Δ LS MW = 0,50 95%-KI = [-0,12; 1,12] p-Wert = 0,1140 Hedges' g = 0,14 Hedges' 95%-KI = [-0,03; 0,31] Hedges' p-Wert = 0,1145	Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Domäne Atnungssystem des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 2,40 95%-KI = [-0,28; 5,08] p-Wert = 0,0788 Hedges' g = 0,18 Hedges' 95%-KI = [-0,02; 0,38] Hedges' p-Wert = 0,0793	Δ LS MW = 0,66 95%-KI = [-1,40; 2,71] p-Wert = 0,5303 Hedges' g = 0,05 Hedges' 95%-KI = [-0,12; 0,22] Hedges' p-Wert = 0,5302	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)	Δ LS MW = 0,96 95%-KI = [-3,27; 5,18] p-Wert = 0,6569 Hedges' g = 0,05 Hedges' 95%-KI = [-0,16; 0,25] Hedges' p-Wert = 0,6569	Δ LS MW = 3,16 95%-KI = [-0,02; 6,34] p-Wert = 0,0517 Hedges' g = 0,17 Hedges' 95%-KI = [0,00; 0,35] Hedges' p-Wert = 0,0520	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,01 95%-KI = [-2,50; 2,52] p-Wert = 0,9923 Hedges' g = 0,00 Hedges' 95%-KI = [-0,20; 0,20] Hedges' p-Wert = 0,9923	Δ LS MW = -0,96 95%-KI = [-3,15; 1,24] p-Wert = 0,3939 Hedges' g = -0,07 Hedges' 95%-KI = [-0,24; 0,10] Hedges' p-Wert = 0,3938	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 1,53 95%-KI = [-0,90; 3,95] p-Wert = 0,2166 Hedges' g = 0,13 Hedges' 95%-KI = [-0,07; 0,33] Hedges' p-Wert = 0,2169	Δ LS MW = -1,49 95%-KI = [-3,70; 0,72] p-Wert = 0,1848 Hedges' g = -0,11 Hedges' 95%-KI = [-0,28; 0,05] Hedges' p-Wert = 0,1849	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,50 95%-KI = [-1,34; 2,33] p-Wert = 0,5938 Hedges' g = 0,05 Hedges' 95%-KI = [-0,15; 0,26] Hedges' p-Wert = 0,5937	Δ LS MW = -1,39 95%-KI = [-3,02; 0,24] p-Wert = 0,0943 Hedges' g = -0,14 Hedges' 95%-KI = [-0,31; 0,02] Hedges' p-Wert = 0,0946	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,51 95%-KI = [-1,75; 2,77] p-Wert = 0,6576 Hedges' g = 0,05 Hedges' 95%-KI = [-0,16; 0,25] Hedges' p-Wert = 0,6575	Δ LS MW = -0,61 95%-KI = [-2,45; 1,24] p-Wert = 0,5186 Hedges' g = -0,06 Hedges' 95%-KI = [-0,22; 0,11] Hedges' p-Wert = 0,5185	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)	Δ LS MW = 0,28 95%-KI = [-2,04; 2,60] p-Wert = 0,8139 Hedges' g = 0,02 Hedges' 95%-KI = [-0,18; 0,23] Hedges' p-Wert = 0,8138	Δ LS MW = -0,87 95%-KI = [-3,07; 1,34] p-Wert = 0,4393 Hedges' g = -0,07 Hedges' 95%-KI = [-0,24; 0,11] Hedges' p-Wert = 0,4392	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 1,41 95%-KI = [-0,77; 3,58] p-Wert = 0,2044 Hedges' g = 0,13 Hedges' 95%-KI = [-0,07; 0,33] Hedges' p-Wert = 0,2047	Δ LS MW = -0,44 95%-KI = [-2,47; 1,58] p-Wert = 0,6659 Hedges' g = -0,04 Hedges' 95%-KI = [-0,21; 0,13] Hedges' p-Wert = 0,6658	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,58 95%-KI = [-2,02; 3,18] p-Wert = 0,6636 Hedges' g = 0,04 Hedges' 95%-KI = [-0,16; 0,25] Hedges' p-Wert = 0,6635	Δ LS MW = 0,45 95%-KI = [-1,71; 2,61] p-Wert = 0,6799 Hedges' g = 0,04 Hedges' 95%-KI = [-0,13; 0,20] Hedges' p-Wert = 0,6797	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)	Δ LS MW = 0,42 95%-KI = [-2,37; 3,21] p-Wert = 0,7681 Hedges' g = 0,03 Hedges' 95%-KI = [-0,17; 0,24] Hedges' p-Wert = 0,7680	Δ LS MW = 1,51 95%-KI = [-0,75; 3,77] p-Wert = 0,1897 Hedges' g = 0,12 Hedges' 95%-KI = [-0,06; 0,29] Hedges' p-Wert = 0,1898	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)	Δ LS MW = 2,06 95%-KI = [-0,37; 4,48] p-Wert = 0,0959 Hedges' g = 0,17 Hedges' 95%-KI = [-0,03; 0,38] Hedges' p-Wert = 0,0964	Δ LS MW = 0,59 95%-KI = [-1,45; 2,63] p-Wert = 0,5719 Hedges' g = 0,05 Hedges' 95%-KI = [-0,12; 0,22] Hedges' p-Wert = 0,5718	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = -0,24 95%-KI = [-2,63; 2,16] p-Wert = 0,8454 Hedges' g = -0,02 Hedges' 95%-KI = [-0,22; 0,18] Hedges' p-Wert = 0,8453	Δ LS MW = 0,32 95%-KI = [-1,69; 2,32] p-Wert = 0,7569 Hedges' g = 0,03 Hedges' 95%-KI = [-0,14; 0,20] Hedges' p-Wert = 0,7567	Zusatznutzen nicht belegt
Punktzahl des Cystic Fibrosis Impact Questionnaire			
Absolute Veränderung der Punktzahl des CF-IQ bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Kontrolle und Belastung durch die CF-Behandlung	Δ LS MW = 0,15 95%-KI = [-0,38; 0,68] p-Wert = 0,5715 Hedges' g = 0,06 Hedges' 95%-KI = [-0,15; 0,26] Hedges' p-Wert = 0,5714	Δ LS MW = -0,14 95%-KI = [-0,57; 0,29] p-Wert = 0,5203 Hedges' g = -0,06 Hedges' 95%-KI = [-0,23; 0,12] Hedges' p-Wert = 0,5201	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CF-IQ bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Körperliche Aktivität	Δ LS MW = -0,38 95%-KI = [-0,97; 0,22] p-Wert = 0,2110 Hedges' g = -0,13 Hedges' 95%-KI = [-0,34; 0,07] Hedges' p-Wert = 0,2114	Δ LS MW = -0,54 95%-KI = [-1,13; 0,04] p-Wert = 0,0674 Hedges' g = -0,16 Hedges' 95%-KI = [-0,33; 0,01] Hedges' p-Wert = 0,0676	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CF-IQ bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Aktivität	Δ LS MW = 0,10 95%-KI = [-0,25; 0,45] p-Wert = 0,5712 Hedges' g = 0,06 Hedges' 95%-KI = [-0,15; 0,26] Hedges' p-Wert = 0,5712	Δ LS MW = -0,24 95%-KI = [-0,53; 0,05] p-Wert = 0,1005 Hedges' g = -0,14 Hedges' 95%-KI = [-0,31; 0,03] Hedges' p-Wert = 0,1007	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CF-IQ bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Emotionale Einschränkungen	Δ LS MW = 0,07 95%-KI = [-0,41; 0,54] p-Wert = 0,7842 Hedges' g = 0,03 Hedges' 95%-KI = [-0,18; 0,23] Hedges' p-Wert = 0,7841	Δ LS MW = 0,02 95%-KI = [-0,39; 0,43] p-Wert = 0,9261 Hedges' g = 0,01 Hedges' 95%-KI = [-0,16; 0,18] Hedges' p-Wert = 0,9261	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CF-IQ bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Einschränkungen bei der Arbeit/Schule	Δ LS MW = -0,08 95%-KI = [-0,39; 0,23] p-Wert = 0,6009 Hedges' g = -0,05 Hedges' 95%-KI = [-0,26; 0,15] Hedges' p-Wert = 0,6009	Δ LS MW = -0,15 95%-KI = [-0,41; 0,10] p-Wert = 0,2435 Hedges' g = -0,10 Hedges' 95%-KI = [-0,27; 0,07] Hedges' p-Wert = 0,2435	Zusatznutzen nicht belegt
Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication			
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Wirksamkeit	Δ LS MW = 5,25 95%-KI = [-9,29; 19,80] p-Wert = 0,4709 Hedges' g = 0,20 Hedges' 95%-KI = [-0,36; 0,77] Hedges' p-Wert = 0,4708	Δ LS MW = -1,89 95%-KI = [-12,50; 8,71] p-Wert = 0,7223 Hedges' g = -0,09 Hedges' 95%-KI = [-0,57; 0,40] Hedges' p-Wert = 0,7198	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Nebenwirkungen	Δ LS MW = -1,64 95%-KI = [-7,56; 4,29] p-Wert = 0,5813 Hedges' g = -0,16 Hedges' 95%-KI = [-0,73; 0,41] Hedges' p-Wert = 0,5804	Δ LS MW = 6,10 95%-KI = [-1,11; 13,31] p-Wert = 0,0959 Hedges' g = 0,41 Hedges' 95%-KI = [-0,08; 0,90] Hedges' p-Wert = 0,0959	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Anwenderfreundlichkeit	Δ LS MW = 0,37 95%-KI = [-9,47; 10,21] p-Wert = 0,9393 Hedges' g = 0,02 Hedges' 95%-KI = [-0,54; 0,59] Hedges' p-Wert = 0,9391	Δ LS MW = -2,06 95%-KI = [-10,41; 6,30] p-Wert = 0,6240 Hedges' g = -0,12 Hedges' 95%-KI = [-0,61; 0,37] Hedges' p-Wert = 0,6211	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gesamtzufriedenheit	Δ LS MW = -4,55 95%-KI = [-13,38; 4,27] p-Wert = 0,3044 Hedges' g = -0,29 Hedges' 95%-KI = [-0,86; 0,27] Hedges' p-Wert = 0,3055	Δ LS MW = -0,63 95%-KI = [-9,08; 7,82] p-Wert = 0,8823 Hedges' g = -0,04 Hedges' 95%-KI = [-0,52; 0,45] Hedges' p-Wert = 0,8812	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit			
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE über 52 Wochen	RR = 0,9874 95%-KI = [0,9394; 1,0379] p-Wert = 0,6195	RR = 1,0289 95%-KI = [0,9914; 1,0678] p-Wert = 0,1327	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE über 52 Wochen	RR = 0,9838 95%-KI = [0,5593; 1,7304] p-Wert = 0,9547	RR = 0,7092 95%-KI = [0,4274; 1,1770] p-Wert = 0,1838	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden über 52 Wochen (Grad 1 bis Grad 5)			
Grad 1 (mild)	RR = 1,0581 95%-KI = [0,8241; 1,3586] p-Wert = 0,6579	RR = 1,1777 95%-KI = [0,9342; 1,4846] p-Wert = 0,1664	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 2 (moderat)	RR = 0,8892 95%-KI = [0,7232; 1,0932] p-Wert = 0,2651	RR = 0,9777 95%-KI = [0,8363; 1,1431] p-Wert = 0,7773	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 3 (schwer)	RR = 1,3251 95%-KI = [0,6779; 2,5901] p-Wert = 0,4104	RR = 0,8722 95%-KI = [0,5185; 1,4672] p-Wert = 0,6064	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	NA	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 5 (Tod)	Es sind keine UE mit dem Schweregrad 5 während des Studienzeitraums aufgetreten		Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)	RR = 1,3251 95%-KI = [0,6779; 2,5901] p-Wert = 0,4104	RR = 0,8422 95%-KI = [0,5030; 1,4101] p-Wert = 0,5136	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	RR = 0,4580 95%-KI = [0,1434; 1,4630] p-Wert = 0,1876	RR = 1,5829 95%-KI = [0,6963; 3,5985] p-Wert = 0,2730	Zusatznutzen nicht belegt
UE nach SOC und PT ^a über 52 Wochen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT über 52 Wochen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Grippe	RR = 1,9582 95%-KI = [0,9342; 4,1045] p-Wert = 0,0751	RR = 2,0988 95%-KI = [1,1820; 3,7268] p-Wert = 0,0114	Zusatznutzen nicht belegt ^b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Sinusitis	RR = 1,0306 95%-KI = [0,4386; 2,4214] p-Wert = 0,9448	RR = 0,3522 95%-KI = [0,1680; 0,7384] p-Wert = 0,0057	Zusatznutzen nicht belegt ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Sinus Sekretstauung	RR = 2,8857 95%-KI = [1,0594; 7,8601] p-Wert = 0,0382	RR = 1,8317 95%-KI = [0,8605; 3,8990] p-Wert = 0,1164	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag	RR = 1,3741 95%-KI = [0,5923; 3,1882] p-Wert = 0,4592	RR = 1,9569 95%-KI = [1,0217; 3,7481] p-Wert = 0,0429	Zusatznutzen nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen			
Gesamte SOC	RR = 0,5759 95%-KI = [0,3404; 0,9744] p-Wert = 0,0397	RR = 1,1589 95%-KI = [0,7640; 1,7579] p-Wert = 0,4877	Zusatznutzen nicht belegt
Angst	-	RR = 2,7136 95%-KI = [1,0773; 6,8356] p-Wert = 0,0342	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gesamte SOC	RR = 0,3221 95%-KI = [0,1203; 0,8622] p-Wert = 0,0241	RR = 0,6784 95%-KI = [0,3100; 1,4847] p-Wert = 0,3316	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für F/MF-Mutationsgruppe ^d Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT über 52 Wochen	Es sind während der Studienzeiträume keine SUE nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT über 52 Wochen	Es sind während der Studienzeiträume keine schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		Zusatznutzen nicht belegt
UE von besonderem Interesse über 52 Wochen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse über 52 Wochen			
Erhöhte Transaminasewerte	RR = 1,2684 95%-KI = [0,6268; 2,5670] p-Wert = 0,5085	RR = 1,2489 95%-KI = [0,7288; 2,1400 p-Wert = 0,4186	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	RR = 1,1680 95%-KI = [0,6001; 2,2733] p-Wert = 0,6476	RR = 1,5928 95%-KI = [0,9691; 2,6179] p-Wert = 0,0664	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhung der Kreatinkinase	RR = 0,7730 95%-KI = [0,4334; 1,3787] p-Wert = 0,3831	RR = 1,4965 95%-KI = [0,8262; 2,7104] p-Wert = 0,1835	Zusatznutzen nicht belegt
Katarakte	Es sind keine AESI Katarakte während des Studienzeitraums aufgetreten.	RR = 0,7632 95%-KI = [0,1724; 3,3795] p-Wert = 0,7219	Zusatznutzen nicht belegt
Hypoglykämie	RR = 0,7362 95%-KI = [0,2376; 2,2804] p-Wert = 0,5954	RR = 0,2775 95%-KI = [0,0782; 0,9843] p-Wert = 0,0472	Zusatznutzen nicht belegt
Neuropsychiatrische Ereignisse	RR = 0,6257 95% KI = [0,3540; 1,1061] p-Wert = 0,1067	RR = 1,2474 95%-KI = [0,7992; 1,9469] p-Wert = 0,3305	Zusatznutzen nicht belegt
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	RR = 0,8392 95%-KI = [0,6284; 1,1207] p-Wert = 0,2349	RR = 0,8788 95%-KI = [0,6779; 1,1393] p-Wert = 0,3295	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad über 52 Wochen (Maximum Grad 1 oder 2/ Maximum Grad 3, 4 oder 5)			
Schweregrad (Maximum Grad 1 oder 2)			
Erhöhte Transaminasewerte	RR = 1,4991 95%-KI = [0,7137; 3,1485] p-Wert = 0,2850	RR = 1,0639 95%-KI = [0,6070; 1,8645] p-Wert = 0,8288	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	RR = 1,1680 95%-KI = [0,6001; 2,2733] p-Wert = 0,6476	RR = 1,5485 95%-KI [0,9393; 2,5530] p-Wert = 0,0865	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhung der Kreatinkinase	RR = 0,8066 95%-KI = [0,4495; 1,4473] p-Wert = 0,4711	RR = 1,5264 95%-KI = [0,8285; 2,8121] p-Wert = 0,1749	Zusatznutzen nicht belegt
Katarakte	Es sind keine AESI Katarakte während des Studienzeitraums aufgetreten.	RR = 0,7632 95%-KI = [0,1724; 3,3795] p-Wert = 0,7219	Zusatznutzen nicht belegt
Hypoglykämie	RR = 0,5889 95%-KI = [0,1751; 1,9802] p-Wert = 0,3921	RR = 0,2775 95%-KI = [0,0782; 0,9843] p-Wert = 0,0472	Zusatznutzen nicht belegt
Neuropsychiatrische Ereignisse	RR = 0,6184 95%-KI = [0,3363; 1,1372] p-Wert = 0,1220	RR = 1,3084 95%-KI = [0,8211; 2,0848] p-Wert = 0,2582	Zusatznutzen nicht belegt
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	RR = 0,8786 95%-KI [0,6422; 1,2019] p-Wert = 0,4181	RR = 0,8014 95%-KI = [0,6016; 1,0674] p-Wert = 0,1300	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Schweregrad (Maximum Grad 3, 4 oder 5)			
Erhöhte Transaminasewerte	NA	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	Es sind keine AESI Hautausschlag mit dem Schweregrad (Maximum Grad 3, 4 oder 5) während des Studienzeitraums aufgetreten.	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhung der Kreatinkinase	NA	RR = 1,0176 95%-KI = [0,0640; 16,1904] p-Wert = 0,9901	Zusatznutzen nicht belegt
Katarakte	Es sind keine AESI Katarakte mit dem Schweregrad (Maximum Grad 3, 4 oder 5) während der Studienzeiträume aufgetreten.		Zusatznutzen nicht belegt
Hypoglykämie	NA	Es sind keine AESI Hypoglykämie mit dem Schweregrad (Maximum Grad 3, 4 oder 5) während des Studienzeitraums aufgetreten.	Zusatznutzen nicht belegt
Neuropsychiatrische Ereignisse	RR = 0,6871 95%-KI = [0,1161; 4,0676] p-Wert = 0,6791	RR = 0,6784 95%-KI = [0,1142; 4,0296] p-Wert = 0,6695	Zusatznutzen nicht belegt
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	RR = 0,5726 95%-KI = [0,1953; 1,6783] p-Wert = 0,3095	RR = 1,6536 95%-KI = [0,6960; 3,9288] p-Wert = 0,2546	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE von besonderem Interesse über 52 Wochen			
Erhöhte Transaminasewerte	NA	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	Es sind keine SUE des AESI Hautausschlag während der Studienzeiträume aufgetreten.		Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhung der Kreatinkinase	NA	NA	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Katarakte	Es sind keine SUE des AESI Katarakte während der Studienzeiträume aufgetreten.		Zusatznutzen nicht belegt
Hypoglykämie	Es sind keine SUE des AESI Hypoglykämie während der Studienzeiträume aufgetreten.		Zusatznutzen nicht belegt
Neuropsychiatrische Ereignisse	RR = 1,5459 95%-KI = [0,2611; 9,1521] p-Wert = 0,6312	RR = 0,5088 95%-KI = [0,0464; 5,5799] p-Wert = 0,5803	Zusatznutzen nicht belegt
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	RR = 0,4929 95%-KI = [0,2470; 0,9838] p-Wert = 0,0448	RR = 1,5264 95%-KI = [0,7491; 3,1104] p-Wert = 0,2442	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden hier ausschließlich SOC und PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant war. b: Dieser Effekt in dem PT Grippe wird als zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da die übergeordnete SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie VX20-121-103 unauffällig war und es keine plausible medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten des PT Grippe unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gibt. Daher wird der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft. c: Dieser Effekt in dem PT Sinusitis wird als zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da es keine plausible medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten des PT Sinusitis unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gibt. d: Dieser Effekt in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege könnte eine zufällige Beobachtung sein, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da es keine offensichtliche medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gibt bzw. dies nicht in vorangegangenen Nutzenbewertungen für IVA/TEZ/ELX beobachtet worden ist. NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 52

Es sind keine Todesfälle während der Studienzeiträume aufgetreten.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Die Erkrankung der Lunge ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Patientinnen und Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder können zum Tod führen und bedürfen daher häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Außerdem steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation. Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel. Insbesondere pulmonale Exazerbationen führen zu dauerhaften Verlusten bei der Lungenfunktion. Um die Lungenfunktion zu erhalten und irreversible Schäden zu vermeiden, ist somit ein möglichst früher Therapiebeginn essenziell. Die Therapieentscheidung, ob orale, inhalative oder intravenöse Antibiotika zur Behandlung eingesetzt werden, richtet sich dabei häufig nach dem Schweregrad der Exazerbation.

Pulmonale Exazerbationen, bei denen die intravenöse Gabe von Antibiotika und/oder eine Krankenhauseinweisung notwendig sind, stellen jeweils schwere pulmonale Exazerbationen dar. Dies geht auch aus den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Lungenerkrankung bei CF hervor, welche eindeutig einen Zusammenhang zwischen einer i.v. Antibiotikagabe und dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation nahelegen. Zudem bedeutet die Intervention einer i.v. Antibiotikagabe als solche für die Patientinnen und Patienten einen schweren Einschnitt in der Lebensqualität und ist mit vielen Nebenwirkungen verbunden. Die Entscheidung, ob eine i.v. Antibiose stationär oder ambulant durchgeführt wird, soll laut der DGP und der GPP individuell von der Situation des einzelnen Patienten bzw. der einzelnen Patientin abhängig gemacht werden. Ob eine i.v. Antibiotikagabe ambulant oder stationär durchgeführt wird, hängt also von weiteren medizinischen und verschiedenen sozialen Überlegungen ab. Somit liefern mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen als klinischer Endpunkt Informationen über den Schweregrad einer pulmonalen Exazerbation, die aufgrund der Möglichkeit einer ambulanten i.v. Antibiose über die Informationen aus dem Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehen.

Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe) ergab sich für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ mit einem RR von 0,4038 ([95%-KI] = [0,2005; 0,8133]; p = 0,0111). Auch die Analyse der Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen Exazerbation zeigte hinsichtlich der ereignisfreien

Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer) zu Woche 52 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ mit einem Hazard Ratio von 0,3854 ([95%-KI] = [0,1857; 0,7997]; $p = 0,0105$).

Im Hinblick auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bzw. die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation sowie die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bzw. die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation zeigte sich zudem jeweils ein numerischer Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zVT IVA/TEZ/ELX.

Insgesamt liegt damit für die F/MF-Mutationsgruppe für den **Morbiditätsendpunkt pulmonale Exazerbationen**, welche in Form von mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen Exazerbationen als schwere Symptome oder Folgekomplikationen einzuordnen sind, für D-IVA/TEZ/VNZ eine nachhaltige große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX vor. Die Ergebnisse der Studie VX20-121-102 rechtfertigen einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die F/MF-Mutationsgruppe, welcher auf Basis einer hochwertigen RCT als **Hinweis** einzustufen ist.

Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) zeigten sich für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation und für die Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation (jedweden Schweregrads) bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen, sodass ein Zusatznutzen für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe nicht belegt ist.

Lungenfunktion

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert ($FEV_1\%$), welches mittels Spirometrie erhoben wird, beschreibt die Lungenfunktion und liefert wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zeigte sich für den Endpunkte absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1\%$) bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, weshalb ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Dies entspricht den Erwartungen, da die Studienergebnisse von IVA/TEZ/ELX nahelegen, dass eine Verbesserung der Lungenfunktion gemessen anhand des $FEV_1\%$ in einer breiten Studienpopulation aufgrund von bspw. irreversibler Lungenschädigung oder gut erhaltener Lungenfunktion nicht möglich ist. Da die Lungenfunktion ($FEV_1\%$) jedoch als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA für Arzneimittel bei der CF verwendet wird, wurde ein Nichtunterlegenheits-Design bzgl. dieses Endpunktes in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 gewählt.

Der Endpunkt der Schweißchloridkonzentration erhält nun eine besondere Bedeutung, denn dieser zeigt eine höhere Sensitivität und erlaubt somit, weiter verbesserte CFTR-Modulatortherapien vom aktuellen Behandlungsstandard zu differenzieren.

Schweißchloridkonzentration

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese stellt einen direkten Indikator für die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins dar. Die Schweißchloridkonzentration zum Zeitpunkt der CF-Diagnose ist ein Prädiktor für das Langzeitüberleben und andere klinische Ergebnisse wie die Lungenfunktion sowie Wachstumsparameter und den Ernährungszustand. Das therapeutische Ziel ist, den Basisdefekt möglichst gut zu korrigieren, um CF-Patientinnen und -Patienten eine möglichst normale Lebenserwartung und Lebensqualität zu ermöglichen. Dabei ist jedes Inkrement wertvoll, um bei allen CF-Patientinnen und -Patienten, die für eine CFTR-Modulatortherapie infrage kommen, die bestmögliche CFTR-Funktion zu erreichen und die Langzeitfolgen einer CF-Erkrankung stärker zu mindern.

Ein Schweißchloridwert von <30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung sowie den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die eine normale Lebenserwartung, typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen. Es ist davon auszugehen, dass bei einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L keine weiteren Schäden aufgrund der unzureichenden CFTR-Funktion akkumuliert werden und das Fortschreiten der Krankheit somit, insbesondere bei frühzeitiger Behandlung, höchstwahrscheinlich vollständig aufgehalten wird.

Der diagnostische Schwellenwert von 60 mmol/L ist wichtig, da bei einem Schweißchloridwert von 30 bis <60 mmol/L die Schweißchloridkonzentration im Kontrollbereich liegt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose zu stellen. Es ist zu erwarten, dass das Unterschreiten der diagnostischen Schwelle von 60 mmol/L mit einer bedeutsamen Verlangsamung der Krankheitsprogression einhergeht, da die CFTR-Funktion so weit verbessert wird, dass sie nicht mehr im für die CF-Diagnose hinreichenden Bereich liegt. Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen eine geringere Abnahmerate der Lungenfunktion pro Jahr verglichen mit denjenigen mit einem Wert von ≥ 60 mmol/L. Außerdem ist ein Schweißchloridwert von <60 mmol/L mit einer verringerten Mortalität assoziiert. Zudem korreliert eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration durch die Anwendung von CFTR-Modulatoren mit verbesserten klinischen Ergebnissen wie z. B. mit der Abnahme pulmonaler Exazerbationen und einer Verbesserung der Lebensqualität. Auch der G-BA hat in früheren Nutzenbewertungsverfahren den Stellenwert der Schweißchloridkonzentration als Maß für die CFTR-Funktion für die Diagnose stets anerkannt: Der G-BA führt aus, dass die Schweißchloridwerte „die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln“.

Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe) ergab sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX (LS-Mittelwertdifferenz = $-8,03$ mmol/L; [95%-KI] = $[-9,91; -6,14]$, $p < 0,0001$). Dabei lag das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb des Schwellenwertes von von -0,4 (Hedges' $g = -0,86$; [95%-KI] = [-1,06; -0,65]; $p < 0,0001$). Auch die Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 1,1540; [95%-KI] = [1,0012; 1,3301]; $p = 0,0481$). Die Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 1,9597; [95%-KI] = [1,3197; 2,9101] $p = 0,0009$) im Vergleich zur zVT. Hierbei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig oberhalb des reziproken Schwellenwerts von 1, $\bar{1}$.

Diese deutliche, signifikante und klinisch relevante Absenkung des **Morbiditätspunkts Schweißchloridkonzentration** unter D-IVA/TEZ/VNZ stellt eine nachhaltige und große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT dar und rechtfertigt einen **beträchtlichen Zusatznutzen für die F/MF-Mutationsgruppe**, welcher auf Basis einer hochwertigen RCT als **Hinweis** einzustufen ist.

Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L und <30 mmol/L. Bei der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline zeigte sich hingegen auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT (LS-Mittelwertdifferenz = -2,77 mmol/L; [95%-KI] = [-4,55; -0,98]; $p = 0,0024$). Das 95%-KI der Effektgröße lag dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag (Hedges' $g = -0,26$; [95%-KI] = [-0,43; -0,09]; $p = 0,0025$). Hierbei ist zu beachten, dass die Schweißchloridkonzentration der non-(F/MF)-Mutationsgruppe, bei der überwiegend beide Allele zum Ansprechen auf CFTR-Modulation beitragen bzw. bei denen die Patientinnen und Patienten teilweise eine CFTR-Restfunktion zeigen, zu Baseline bereits in einem niedrigeren Bereich lag als bei der schwerer betroffenen F/MF-Mutationsgruppe, sodass hier weniger Raum zur Verbesserung vorlag.

Dennoch verdeutlichen die Ergebnisse dieses Endpunkts, dass alle CF-Patientinnen und -Patienten unabhängig vom Genotyp von einer Verbesserung der CFTR-Funktion (gemessen an der Verringerung der Schweißchloridkonzentration) durch D-IVA/TEZ/VNZ profitieren können. Daher wird dieser deutlich statistisch signifikante Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ hinsichtlich der Verbesserung der Schweißchloridkonzentration auch bei der non-(F/MF)-Mutationsgruppe als eine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft. Daraus ergibt sich insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe**, welcher auf Basis einer hochwertigen RCT als **Hinweis** einzustufen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Wachstumsparameter und Ernährungszustand*

Laut der S1-Leitlinie „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“ wird für erwachsene Frauen mit CF ein BMI-Zielwert von 22 (oder darüber) und für erwachsene Männer mit CF von 23 (oder darüber) empfohlen. Ein BMI unter diesen Zielwerten wird als Mangelernährung eingestuft. Die Betrachtung der z-Scores, die in Bezug auf das Alter und das Geschlecht der Patientinnen und Patienten standardisiert wurden, ermöglicht eine objektive Einschätzung, inwieweit das Wachstum oder die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind.

In den Studien VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe) und VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) ergab sich für die absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline und für die absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Analyse der absoluten Veränderung des BMI z-Scores bis Woche 52 für die Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre zeigte zwar statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ, jedoch lag das 95%-KI der Effektgröße jeweils nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Dabei ist zu beachten, dass sowohl die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase in beiden Behandlungsgruppen bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand aufwiesen, sodass hier kein Raum für weitere Verbesserungen vorlag. Daher ist hinsichtlich einer Verbesserung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustandes der Patientinnen und Patienten ein Zusatznutzen nicht belegt.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein validiertes und anerkanntes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik für Studien im Indikationsgebiet der CF. Mit dem Fragebogen wird die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes der CF-Patientinnen und -Patienten anhand multidimensionaler Kriterien erfasst.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne zur Symptomatik, sodass die Analyse der absoluten Veränderung der mittleren Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline sowohl für die F/MF-Mutationsgruppe als auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe in den drei Domänen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigte. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens und des Cystic Fibrosis Impact Questionnaires

Der CF-IQ ist ein Fragebogen, der die von den Patientinnen und Patienten berichteten Auswirkungen der CF auf ihr Leben in fünf Domänen erfasst. Innerhalb jeder Domäne bedeuten höhere Werte eine höhere Krankheitslast und niedrigere Werte eine geringere Krankheitslast.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline bereits nah am Maximal- bzw. Minimalwert der jeweiligen Domäne des CFQ-R bzw. CF-IQ, sodass sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigten. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

Der TSQM ist ein standardisierter, validierter Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation. Mittels des TSQM werden anhand von 14 Fragen vier Dimensionen abgefragt, wobei höhere Werte jeweils einer besseren Patientenzufriedenheit entsprechen.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zeigte sich für den Endpunkt Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, weshalb ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 lag unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT kein statistisch signifikanter Unterschied in den Gesamtraten der UE, der SUE, der UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5), der schweren UE (Grad ≥ 3) sowie der UE, die zum Therapieabbruch führten, vor. Daher ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

UE nach SOC und PT

Für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-102 für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 0,3221; [95%-KI] = [0,1203; 0,8622]; p = 0,0241). Dabei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb des Schwellenwerts von 0,9. Dieser Effekt könnte eine zufällige Beobachtung sein, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da es keine offensichtliche medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gibt bzw. dies nicht in vorangegangenen Nutzenbewertungen für IVA/TEZ/ELX beobachtet worden ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-103 für den PT Grippe innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von D-IVA/TEZ/VNZ ($RR = 2,0988$; $[95\%-KI] = [1,1820; 3,7268]$; $p = 0,0114$). Hierbei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig oberhalb des reziproken Schwellenwerts von 1,1. Dieser Effekt wird als zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da die übergeordnete SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie VX20-121-103 unauffällig war und es keine plausible medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten des PT Grippe unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gibt.

Des Weiteren zeigte sich für den PT Sinusitis derselben SOC wiederum ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ ($RR = 0,3522$; $[95\%-KI] = [0,1680; 0,7384]$; $p = 0,0057$). Hierbei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb des Schwellenwerts von 0,8. Auch dieser für D-IVA/TEZ/VNZ vorteilhafte Effekt wird aus den zuvor genannten Gründen als eine zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist.

Insgesamt zeigten sich innerhalb des Endpunkts UE nach SOC und PT für beide Mutationsgruppen ausschließlich zufällige bzw. mutmaßlich zufällige Beobachtungen ohne offensichtliche medizinische Rationale, welche somit nicht mit dem Arzneimittel assoziiert sind. Daher ist hinsichtlich des Auftretens von UE nach SOC und PT ein Zusatznutzen nicht belegt.

UE von besonderem Interesse

Für die UE von besonderem Interesse Erhöhte Transaminasewerte, Hautausschlag, Erhöhung der Kreatinkinase, Katarakte und Neuropsychiatrische Ereignisse zeigte sich weder für die F/MF-Mutationsgruppe noch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für das UE von besonderem Interesse Hypoglykämie zeigte sich für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe sowohl in der Gesamtbetrachtung als auch in der Analyse nach Schweregrad für die maximal mild oder moderaten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ mit einem RR von $0,2775$ ($[95\%-KI] = [0,0782; 0,9843]$; $p = 0,0472$), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI nicht vollständig unterhalb des Schwellenwerts von 0,9 lag.

Für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe zeigte sich bei der Betrachtung der infektiösen pulmonalen Exazerbationen der zystischen Fibrose in Form eines SUE ein statistisch signifikanter Vorteil von D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT mit einem RR von $0,4929$ ($[95\%-KI] = [0,2470; 0,9838]$, $p = 0,0448$). Hierbei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb des Schwellenwerts für schwerwiegende Symptome bzw. Folgekomplikationen. Insgesamt war damit die Wahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose innerhalb der Analyseperiode von 52 Wochen statistisch signifikant und klinisch relevant geringer mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Häufigkeit eines pulmonalen Ereignisses korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung und ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Wenn eine pulmonale Exazerbation im Leben von CF-Patientinnen und Patienten auftritt, ist dies aufgrund der abnehmenden Lungenfunktion, häufigen Krankenhausaufenthalten und geringerer Lebenserwartung ein Lebensqualitäts-einschränkendes Ereignis. Die Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose ist daher ein hoch patientenrelevantes Ereignis, welches bereits in der Vergangenheit als solches vom G-BA anerkannt wurde, und stellt laut den Kriterien gemäß AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar.

Insgesamt liegt damit für die F/MF-Mutationsgruppe für den **Sicherheitsendpunkt UE von besonderem Interesse** hinsichtlich des Auftretens infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose in Form von SUE für D-IVA/TEZ/VNZ eine nachhaltige gegenüber der zVT IVA/TEZ/ELX bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Die Ergebnisse der Studie VX20-121-102 rechtfertigen daher einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die F/MF-Mutationsgruppe, welcher auf Basis einer hochwertigen RCT als **Hinweis** einzustufen ist. Dieser Vorteil bestätigt den beträchtlichen Zusatznutzen von D-IVA/TEZ/VNZ, der sich auch bei der Betrachtung der pulmonalen Exazerbationen in der Kategorie Morbidität zeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse der klinischen Studie VX21-121-105

Die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX-ansprechenden Mutation im CFTR-Gen sind in Tabelle 1-8 dargestellt.

Tabelle 1-8: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle bis Woche 24	Es sind keine Todesfälle während der Studienzeiträume aufgetreten.		
Morbidität			
Pulmonale Exazerbationen			
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24	n/N = 6/78 (7,69%) Ereignisrate pro Jahr = 0,15	n/N = 2/24 (8,33%) Ereignisrate pro Jahr = 0,17	n/N = 4/54 (7,41%) Ereignisrate pro Jahr = 0,15
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24	n/N = 1/78 (1,28%) Ereignisrate pro Jahr = 0,03	n/N = 0/24 Ereignisrate pro Jahr = 0	n/N = 1/54 (1,85%) Ereignisrate pro Jahr = 0,04
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24	n/N = 1/78 (1,28%) Ereignisrate pro Jahr = 0,03	n/N = 0/24 Ereignisrate pro Jahr = 0	n/N = 1/54 (1,85%) Ereignisrate pro Jahr = 0,04
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	-	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	-	-	-
Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotikabehandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	-	-	-
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) bis Woche 24	LS MW = -0,07 95%-KI = [-2,05; 1,90] p-Wert = 0,9421	LS MW = 2,48 95%-KI = [-2,03; 6,98] p-Wert = 0,2585	LS MW = -0,91 95%-KI = [-3,20; 1,38] p-Wert = 0,4292
Absolute Veränderung des LCI_{2,5}			
Absolute Veränderung des LCI _{2,5} bis Woche 24	LS MW = -0,09 95%-KI = [-0,19; 0,01] p-Wert = 0,0832	LS MW = -0,12 95%-KI = [-0,33; 0,08] p-Wert = 0,2140	LS MW = -0,08 95%-KI = [-0,19; 0,04] p-Wert = 0,1827
Schweißchloridkonzentration			
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -8,65 95%-KI = [-10,98; -6,32] p-Wert <0,0001	LS MW = -10,54 95%-KI = [-14,82; -6,26] p-Wert <0,0001	LS MW = -7,87 95%-KI = [-10,70; -5,03] p-Wert <0,0001
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 24	n/N = 69/78 (88,46%) 95%-KI = [79,22; 94,59]	n/N = 18/24 (75,00%) 95%-KI = [53,29; 90,23]	n/N = 51/54 (94,44%) 95%-KI = [84,61; 98,84]
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Woche 24	n/N = 38/78 (48,72%) 95%-KI = [37,23; 60,31]	n/N = 5/24 (20,83%) 95%-KI = [7,13; 42,15]	n/N = 33/54 (61,11%) 95%-KI = [46,88; 74,08]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Wachstumsparameter und Ernährungszustand			
Absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 0,22 95%-KI = [0,05; 0,38] p-Wert = 0,0097	LS MW = 0,15 95%-KI = [-0,11; 0,42] p-Wert = 0,2440	LS MW = 0,24 95%-KI = [0,04; 0,45] p-Wert = 0,0226
Absolute Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -0,05 95%-KI = [-0,12; 0,02] p-Wert = 0,1533	LS MW = -0,09 95%-KI = [-0,22; 0,05] p-Wert = 0,1882	LS MW = -0,03 95%-KI = [-0,12; 0,05] p-Wert = 0,4250
Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 1,67 95%-KI = [1,34; 2,00] p-Wert <0,0001	LS MW = 1,61 95%-KI = [1,05; 2,17] p-Wert <0,0001	LS MW = 1,70 95%-KI = [1,28; 2,12] p-Wert <0,0001
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -0,02 95%-KI = [-0,07; 0,03] p-Wert = 0,4704	LS MW = -0,04 95%-KI = [-0,13; 0,06] p-Wert = 0,4348	LS MW = -0,01 95%-KI = [-0,07; 0,05] p-Wert = 0,7305
Absolute Veränderung der Körpergröße zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 2,73 95%-KI = [2,50; 2,97] p-Wert <0,0001	LS MW = 2,83 95%-KI = [2,41; 3,25] p-Wert <0,0001	LS MW = 2,69 95%-KI = [2,40; 2,98] p-Wert <0,0001
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 0,01 95%-KI = [-0,03; 0,05] p-Wert = 0,5430	LS MW = 0,03 95%-KI = [-0,03; 0,09] p-Wert = 0,2782	LS MW = 0,00 95%-KI = [-0,05; 0,05] p-Wert = 0,9226

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline (Kinder-Version)	LS MW = 3,94 95%-KI = [1,53; 6,36] p-Wert = 0,0017	LS MW = 0,54 95%-KI = [-2,49; 3,57] p-Wert = 0,7134	LS MW = 5,45 95%-KI = [2,18; 8,71] p-Wert = 0,0015
Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline (Eltern-Version)	LS MW = 1,80 95%-KI = [-0,81; 4,41] p-Wert = 0,1732	LS MW = -1,46 95%-KI = [-4,85; 1,93] p-Wert = 0,3824	LS MW = 3,25 95%-KI = [-0,25; 6,75] p-Wert = 0,0682
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version)	LS MW = 5,13 95%-KI = [0,37; 9,88] p-Wert = 0,0348	LS MW = 4,17 95%-KI = [-4,95; 13,28] p-Wert = 0,3535	LS MW = 5,56 95%-KI = [0,02; 11,09] p-Wert = 0,0493
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version)	LS MW = 4,50 95%-KI = [0,41; 8,59] p-Wert = 0,0314	LS MW = 6,52 95%-KI = [0,07; 12,97] p-Wert = 0,0478	LS MW = 3,59 95%-KI = [-1,72; 8,91] p-Wert = 0,1800
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Eltern-Version)	LS MW = 1,28 95%-KI = [-1,21; 3,77] p-Wert = 0,3085	LS MW = 1,85 95%-KI = [-2,79; 6,50] p-Wert = 0,4179	LS MW = 1,03 95%-KI = [-1,92; 3,98] p-Wert = 0,4872
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Kinder-Version)	LS MW = 7,11 95%-KI = [3,81; 10,41] p-Wert <0,0001	LS MW = 4,59 95%-KI = [1,03; 8,15] p-Wert = 0,0139	LS MW = 8,23 95%-KI = [3,72; 12,73] p-Wert = 0,0006

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Eltern-Version)	LS MW = 4,63 95%-KI = [1,55; 7,71] p-Wert = 0,0038	LS MW = 3,70 95%-KI = [0,27; 7,14] p-Wert = 0,0357	LS MW = 5,04 95%-KI = [1,23; 8,85] p-Wert = 0,0106
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (Kinder-Version)	LS MW = 5,11 95%-KI = [1,87; 8,35] p-Wert = 0,0024	LS MW = -0,72 95%-KI = [-7,96; 6,51] p-Wert = 0,8363	LS MW = 7,69 95%-KI = [3,99; 11,40] p-Wert = 0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (Eltern-Version)	LS MW = 1,92 95%-KI = [-1,19; 5,04] p-Wert = 0,2230	LS MW = -0,35 95%-KI = [-6,63; 5,94] p-Wert = 0,9099	LS MW = 2,93 95%-KI = [-0,57; 6,43] p-Wert = 0,0990
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (Kinder-Version)	LS MW = 3,75 95%-KI = [1,08; 6,42] p-Wert = 0,0065	LS MW = -2,26 95%-KI = [-7,26; 2,73] p-Wert = 0,3559	LS MW = 6,41 95%-KI = [3,24; 9,58] p-Wert = 0,0002
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (Eltern-Version)	LS MW = 2,41 95%-KI = [0,74; 4,09] p-Wert = 0,0053	LS MW = -0,14 95%-KI = [-3,96; 3,69] p-Wert = 0,9406	LS MW = 3,55 95%-KI = [1,74; 5,36] p-Wert = 0,0003
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version)	LS MW = 1,21 95%-KI = [-1,07; 3,49] p-Wert = 0,2934	LS MW = 0,46 95%-KI = [-2,68; 3,61] p-Wert = 0,7633	LS MW = 1,54 95%-KI = [-1,47; 4,56] p-Wert = 0,3089
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (Kinder-Version)	LS MW = 2,30 95%-KI = [-0,34; 4,94] p-Wert = 0,0871	LS MW = 0,24 95%-KI = [-3,84; 4,32] p-Wert = 0,9033	LS MW = 3,21 95%-KI = [-0,16; 6,57] p-Wert = 0,0617

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (Eltern-Version)	LS MW = 1,28 95%-KI = [-0,61; 3,17] p-Wert = 0,1805	LS MW = -1,22 95%-KI = [-4,90; 2,47] p-Wert = 0,4916	LS MW = 2,39 95%-KI = [0,34; 4,44] p-Wert = 0,0231
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version)	LS MW = 4,30 95%-KI = [0,52; 8,08] p-Wert = 0,0265	LS MW = 2,90 95%-KI = [-2,94; 8,73] p-Wert = 0,3136	LS MW = 4,91 95%-KI = [0,03; 9,79] p-Wert = 0,0484
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Eltern-Version)	LS MW = 8,26 95%-KI = [5,11; 11,41] p-Wert <0,0001	LS MW = 6,71 95%-KI = [0,69; 12,74] p-Wert = 0,0306	LS MW = 8,95 95%-KI = [5,18; 12,72] p-Wert <0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Vitalität (Eltern-Version)	LS MW = 0,56 95%-KI = [-1,65; 2,76] p-Wert = 0,6167	LS MW = 0,28 95%-KI = [-4,24; 4,80] p-Wert = 0,8998	LS MW = 0,68 95%-KI = [-1,89; 3,24] p-Wert = 0,5975
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (Kinder-Version)	LS MW = 7,19 95%-KI = [3,86; 10,52] p-Wert <0,0001	LS MW = 3,57 95%-KI = [-2,35; 9,50] p-Wert = 0,2241	LS MW = 8,79 95%-KI = [4,65; 12,94] p-Wert <0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version)	LS MW = 3,42 95%-KI = [0,77; 6,07] p-Wert = 0,0121	LS MW = 0,87 95%-KI = [-4,61; 6,34] p-Wert = 0,7447	LS MW = 4,55 95%-KI = [1,47; 7,64] p-Wert = 0,0046

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Sicherheit/Verträglichkeit			
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung über 24 Wochen auftraten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	n/N = 72/78 (92,31%)	n/N = 22/24 (91,67%)	n/N = 50/54 (92,59%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	n/N = 5/78 (6,41%)	n/N = 1/24 (4,17%)	n/N = 4/54 (7,41%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5) über 24 Wochen			
Grad 1 (mild)	n/N = 39/78 (50,00%)	n/N = 7/24 (29,17%)	n/N = 32/54 (59,26%)
Grad 2 (moderat)	n/N = 33/78 (42,31%)	n/N = 15/24 (62,50%)	n/N = 18/54 (33,33%)
Grad 3 (schwer)	n/N = 0/78	n/N = 0/24	n/N = 0/54
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	n/N = 0/78	n/N = 0/24	n/N = 0/54
Grad 5 (Tod)	n/N = 0/78	n/N = 0/24	n/N = 0/54
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) über 24 Wochen	Es sind keine schweren UE (Grad ≥3) während des Studienzeitraums aufgetreten		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 24 Wochen	n/N = 1/78 (1,28%)	n/N = 0/24	n/N = 1/54 (1,85%)
UE nach SOC und PT ^a über 24 Wochen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT über 24 Wochen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	n/N = 35/78 (44,87%)	n/N = 13/24 (54,17%)	n/N = 22/54 (40,74%)
Infektion der oberen Atemwege	-	n/N = 5/24 (20,83%)	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamte SOC	n/N = 51/78 (65,38%)	n/N = 17/24 (70,83%)	n/N = 34/54 (62,96%)
Husten	n/N = 36/78 (46,15%)	n/N = 11/24 (45,83%)	n/N = 25/54 (46,30%)
Schmerzen im Oropharynx	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Nasenverstopfung	n/N = 9/78 (11,54%)	n/N = 4/24 (16,67%)	-
Rhinorrhoe	n/N = 9/78 (11,54%)	-	n/N = 9/54 (16,67%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamte SOC	n/N = 25/78 (32,05%)	n/N = 8/24 (33,33%)	n/N = 17/54 (31,48%)
Abdominalschmerz	n/N = 9/78 (11,54%)	-	n/N = 8/54 (14,81%)
Schmerzen im Oberbauch	-	n/N = 3/24 (12,50%)	-
Erbrechen	n/N = 8/78 (10,26%)	-	n/N = 6/54 (11,11%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamte SOC	n/N = 22/78 (28,21%)	n/N = 7/24 (29,17%)	n/N = 15/54 (27,78%)
Fieber	n/N = 16/78 (20,51%)	n/N = 4/24 (16,67%)	n/N = 12/54 (22,22%)
Ermüdung	-	n/N = 3/24 (12,50%)	-
Untersuchungen			
Gesamte SOC	n/N = 22/78 (28,21%)	n/N = 6/24 (25,00%)	n/N = 16/54 (29,63%)
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamte SOC	n/N = 17/78 (21,79%)	n/N = 4/24 (16,67%)	n/N = 13/54 (24,07%)
Kopfschmerzen	n/N = 14/78 (17,95%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 11/54 (20,37%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamte SOC	n/N = 11/78 (14,10%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 8/54 (14,81%)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gesamte SOC	n/N = 9/78 (11,54%)	-	n/N = 7/54 (12,96%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT über 24 Wochen	Es sind keine SUE nach SOC und PT während des Studienzeitraums aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT über 24 Wochen	Es sind keine schweren UE (Grad ≥3) während des Studienzeitraums aufgetreten.		
UE von besonderem Interesse über 24 Wochen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse über 24 Wochen			
Erhöhte Transaminasewerte	n/N = 4/78 (5,13%)	n/N = 0/24	n/N = 4/54 (7,41%)
Hautausschlag	n/N = 4/78 (5,13%)	n/N = 0/24	n/N = 4/54 (7,41%)
Erhöhung der Kreatinkinase	n/N = 2/78 (2,56%)	n/N = 1/24 (4,17%)	n/N = 1/54 (1,85%)
Katarakte	n/N = 1/78 (1,28%)	n/N = 0/24	n/N = 1/54 (1,85%)
Hypoglykämie	Es sind keine AESI Hypoglykämie während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Neuropsychiatrische Ereignisse	n/N = 4/78 (5,13%)	n/N = 1/24 (4,17%)	n/N = 3/54 (5,56%)
Infektiöse pulmonale Exazerbation	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad (Maximum Grad 1 oder 2/ Maximum Grad 3, 4 oder 5) über 24 Wochen			
Schweregrad (Maximum Grad 1 oder 2)			
Erhöhte Transaminasewerte	n/N = 4/78 (5,13%)	n/N = 0/24	n/N = 4/54 (7,41%)
Hautausschlag	n/N = 4/78 (5,13%)	n/N = 0/24	n/N = 4/54 (7,41%)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Erhöhung der Kreatinkinase	n/N = 2/78 (2,56%)	n/N = 1/24 (4,17%)	n/N = 1/54 (1,85%)
Katarakte	n/N = 1/78 (1,28%)	n/N = 0/24	n/N = 1/54 (1,85%)
Hypoglykämie	Es sind keine AESI Hypoglykämie während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Neuropsychiatrische Ereignisse	n/N = 4/78 (5,13%)	n/N = 1/24 (4,17%)	n/N = 3/54 (5,56%)
Infektiöse pulmonale Exazerbation	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Schweregrad (Maximum Grad 3, 4 oder 5)			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem schweren UE (Maximum Grad 3, 4 oder 5)	Es sind keine schweren AESI (Maximum Grad 3, 4 oder 5) während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE von besonderem Interesse über 24 Wochen			
Erhöhte Transaminasewerte	Es sind keine SUE des AESI Erhöhte Transaminasewerte während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Hautausschlag	Es sind keine SUE des AESI Hautausschlag während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Erhöhung der Kreatinkinase	Es sind keine SUE des AESI Erhöhung der Kreatinkinase während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Katarakte	Es sind keine SUE des AESI Katarakte während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Hypoglykämie	Es sind keine SUE des AESI Hypoglykämie während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Neuropsychiatrische Ereignisse	Es sind keine SUE des AESI Neuropsychiatrische Ereignisse während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Infektiöse pulmonale Exazerbation	n/N = 2/78 (2,56%)	n/N = 0/24	n/N = 2/54 (3,70%)
a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur UE nach SOC und PT dargestellt, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.			

Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24

Es sind keine Todesfälle während des Studienzeitraums aufgetreten.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) trat bis Woche 24 insgesamt bei nur 6 von 78 Patientinnen und Patienten (7,69%) unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr lag bei 0,15. Jeweils eine Patientin bzw. ein Patient wurde aufgrund einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert oder erlitt eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation. Dabei war die Häufigkeit des Auftretens pulmonaler Exazerbationen in der F/MF-Mutationsgruppe und der non-(F/MF)-Mutationsgruppe insgesamt vergleichbar. Die geringe Anzahl an 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten, die pulmonale Exazerbationen erlitten, bestätigt das signifikant verringerte Risiko schwerer Symptome oder Folgekomplikationen in Form von pulmonalen Exazerbationen unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ aus den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103.

Lungenfunktion

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) war aufgrund der guten Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie über die 24-wöchige Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ insgesamt keine weitere Veränderung der Lungenfunktion mittels Spirometrie (FEV₁%) messbar. Dabei ist zu beachten, dass die FEV₁%-Werte durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase sowohl bei den Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bereits zu Baseline bei 94,25% bzw. 102,11% lagen und damit kaum Raum für weitere Verbesserungen zuließen.

Der Lung Clearance Index (LCI_{2,5}) ist ein Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen, der mittels Multiple-Breath-Washout-Test gemessen wird. Er stellt eine sensitivere Methode als die Spirometrie zur Detektion früher Lungenerkrankungen insbesondere bei Kindern dar und kommt daher vor allem bei der Untersuchung der Lungenfunktion bei Kindern zur Anwendung. Der Mittelwert des LCI_{2,5} betrug zu Baseline 6,63 und war damit durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits im Normalbereich des LCI_{2,5} von $\leq 7,5$. Die Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 mittels MMRM ergab keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Eine Analyse der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline einen LCI_{2,5} im abnormen Bereich ($>7,5$) aufwiesen, ergab, dass 7 von 8 Patientinnen und Patienten, die sowohl einen Messwert zu Baseline als auch zu Woche 24 hatten, nach der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine Normalisierung des LCI_{2,5} ($\leq 7,5$) erzielen konnten. Dies deutet darauf hin, dass D-IVA/TEZ/VNZ die durch die Beeinträchtigung des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen gekennzeichnete frühe Lungenerkrankung, die sich bereits im frühen Kindesalter der Patientinnen und Patienten mit CF entwickelt, verbessern kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Schweißchloridkonzentration*

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) hatten die Patientinnen und Patienten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits zu Studienbeginn eine durchschnittliche Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Dennoch zeigten auch die 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten, genau wie die Patientinnen und Patienten der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103, unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine weitere starke und statistisch signifikante Verringerung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline (LS MW = -8,65; [95%-KI] = [-10,98; -6,32]; p-Wert <0,0001). Dabei wiesen 69 von 78 Patientinnen und Patienten (88,46%) nach 24-wöchiger Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L und 38 der 78 Patientinnen und Patienten (48,72%) eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L auf.

Entsprechend der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zeigt auch die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), dass alle CF-Patientinnen und Patienten unabhängig vom Genotyp von einer Verbesserung bis hin zur Normalisierung der CFTR-Funktion (gemessen an der Verringerung der Schweißchloridkonzentration) durch D-IVA/TEZ/VNZ profitieren können. Hierbei lag die Schweißchloridkonzentration der schwerer betroffenen F/MF-Patientinnen und -Patienten zu Baseline in einem höheren Bereich als die der non-(F/MF)-Mutationsgruppe, sodass mehr Raum zur Verbesserung vorlag und die D-IVA/TEZ/VNZ-Behandlung bei diesen Patientinnen und Patienten zu einer stärkeren Verringerung der Schweißchloridkonzentration führte.

Wachstumsparameter und Ernährungszustand

Die Ergebnisse zum Endpunkt Wachstumsparameter und Ernährungszustand in der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) zeigen insgesamt, dass die altersgerechte Entwicklung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI der Kinder unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ erfolgreich aufrechterhalten werden konnte. Es waren keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Mutationsgruppen zu beobachten. Dabei ist zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand aufwiesen.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

In der Studie VX21-121-105 konnte, trotz der bereits sehr hohen Baseline-Werte und entsprechend wenig Raum für weitere Verbesserungen, unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in den Domänen Atmungssystem (Kinder-Version), Gewichtsprobleme (Eltern-Version) und Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version) erzielt werden.

Im Behandlungsverlauf zeigte sich in der MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline zudem in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Domäne Atmungssystem in der Kinder-Version des CFQ-R, mit einem LS-Mittelwert von 5,45 Punkten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

([95%-KI] = [2,18; 8,71]; $p = 0,0015$). In der Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version) ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl im Vergleich zu Baseline, mit einem LS-Mittelwert von 5,56 Punkten ([95%-KI] = [0,02; 11,09]; $p = 0,0493$).

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 zeigte außerdem in der F/MF-Mutationsgruppe (Kinder-Version) eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu Baseline mit einem LS-Mittelwert von 6,52 Punkten ([95%-KI] = [0,07; 12,97]; $p = 0,0478$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens***

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline größtenteils bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne des CFQ-R, was eine hohe Lebensqualität bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Dennoch konnte in den Domänen Körperbild (Kinder-Version und Eltern-Version) und Therapiebelastung (Eltern-Version) in beiden Mutationsgruppen unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl erzielt werden. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigten sich darüber hinaus statistisch signifikante Verbesserungen in den Domänen Essstörungen (Kinder-Version), Gefühlslage (Kinder-Version und Eltern-Version), Therapiebelastung (Kinder-Version), Soziale Einschränkungen (Kinder-Version) und Schulaktivitäten (Eltern-Version).

Sicherheit/Verträglichkeit***Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten***

In der Studie VX21-121-105 sind bei 72 von 78 Patientinnen und Patienten (92,31%) UE aufgetreten, dabei waren alle UE mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Es traten keine schweren, potenziell lebensbedrohlichen oder tödlichen UE (Grad 3, Grad 4, Grad 5 und Grad ≥ 3) während des Studienzeitraums auf. Bei 5 der 78 Patientinnen und Patienten (6,41%) traten SUE auf und bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,28%) führten UE zum Therapieabbruch.

UE nach SOC und PT

In der Studie VX21-121-105 traten bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Untersuchungen, Erkrankungen des Nervensystems, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE von besonderem Interesse

Bei jeweils 4 von 78 Patientinnen und Patienten (5,13%) der Studie VX21-121-105 traten Erhöhte Transaminasewerte, Hautausschlag und Neuropsychiatrische Ereignisse auf. Mindestens eine Erhöhung der Kreatinkinase wurde bei 2 von 78 Patientinnen und Patienten (2,56%) festgestellt. Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,28%) traten Katarakte auf. Während des Studienzeitraums trat keine Hypoglykämie auf. Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose traten bei 13 von 78 Patientinnen und Patienten (16,67%) auf.

Alle beobachteten UE von besonderem Interesse waren maximal mild oder moderat (Grad 1 oder 2). Während des Studienzeitraums traten keine schweren, potenziell lebensbedrohlichen oder tödlichen UE von besonderem Interesse (Grad 3, 4 oder 5) auf. Zwei der 78 Patientinnen und Patienten (2,56%) erlitten SUE in Form einer infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 somit das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ, welches bereits in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 demonstriert werden konnte.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Es sei erneut darauf hingewiesen, dass D-IVA/TEZ/VNZ als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist und daher mit der Zulassung der Zusatznutzen bereits festgestellt wurde. Im hier vorliegenden Modul sind trotzdem in allen Details das Ausmaß und die Aussagesicherheit des Zusatznutzens im Vergleich zur zVT dargestellt für den Fall einer Neubewertung des Zusatznutzens bei Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse zweier RCT von hoher Qualität (VX20-121-102 und VX20-121-103) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studien weisen insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und ermöglichen für Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, den direkten Vergleich zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und der zVT Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 traten keine Todesfälle auf. Die Daten einer Überlebenszeit-Modellierung mit dem zu bewertenden Arzneimittel D-IVA/TEZ/VNZ veranschaulichen, wie die Lebenserwartung für Patientinnen und Patienten, die mit einer Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu IVA/TEZ/ELX noch weiter gesteigert werden kann. So beträgt das mediane vorhergesagte Überleben mit D-IVA/TEZ/VNZ 76,02 Jahre, während unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX ein medianes Überleben von 74,46 Jahren zu erwarten ist. Dies entspricht einer medianen Verlängerung der Lebensdauer um 1,6 Jahre und damit einer relativen Steigerung der medianen Lebenserwartung um 2%. Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr um mindestens 1,6 Jahre, die sich aus der Modellierung ergibt, spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation.

Die Daten der Studie VX20-121-102 ergaben für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe in der Kategorie **Morbidität** für die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zVT IVA/TEZ/ELX insgesamt einen Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, der vor allem in dem drastisch verringerten Risiko schwerer Symptome oder Folgekomplikationen in Form von pulmonalen Exazerbationen, die eine i.v. Antibiotikatherapie erfordern, und der deutlichen Reduktion der Schweißchloridkonzentration und der damit bei mehr Patientinnen und Patienten beobachteten Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung sowie den Bereich gesunder Genträger (Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L) begründet ist.

Die Daten der Studie VX20-121-103 ergaben für die Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe aufgrund der deutlichen Reduktion der Schweißchloridkonzentration und der damit einhergehenden Verbesserung der CFTR-Funktion einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** in der Kategorie **Morbidität**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe und der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-102 bzw. VX20-121-103 unter der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Endpunkte der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**, sodass ein **Zusatznutzen** hier **nicht belegt** ist.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist zu beachten, dass bei der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ nur einmal täglich die Einnahme des Arzneimittels zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit erforderlich ist, während bei der zVT IVA/TEZ/ELX zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden Tabletten zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden müssen. Die Einmalgabe bedeutet für die Patientinnen und Patienten eine deutliche Vereinfachung bzw. Flexibilisierung der Therapie (insbesondere wegen der jeweiligen Einnahme zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit). Dieser Vorteil von D-IVA/TEZ/VNZ konnte in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 aufgrund der Anpassung des Behandlungsregimes an die zVT, um eine Verblindung der Studienteilnehmenden und der Endpunkterheber zu ermöglichen, allerdings nicht untersucht werden.

Für Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe (Studie VX20-121-102) zeigte sich unter der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX insgesamt eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose in Form eines SUE und damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Alle anderen Sicherheitsendpunkte zeigten in der Studie VX20-121-102 eine sehr gute Vergleichbarkeit beider Behandlungen im Hinblick auf die Sicherheit/Verträglichkeit. Auch für Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe demonstrierten die Sicherheitsendpunkte eine sehr gute Vergleichbarkeit der beiden Behandlungen.

Für die Kategorie **Sicherheit/Verträglichkeit** liegt daher für die F/MF-Mutationsgruppe ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor, der in dem signifikant verringerten Risiko für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in Form von infektiösen pulmonalen Exazerbationen der zystischen Fibrose und damit einer Abschwächung schwerwiegender Symptome begründet ist. Für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe ist ein Zusatznutzen für die Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit nicht belegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten sowie andere Genotypen

Entsprechend der Rationale des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren ist die Übertragbarkeit der Daten von CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation auf Patientinnen und Patienten mit CF im Alter ab 6 Jahren mit derselben Mutation bzw. anderen Genotypen, die nicht in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt werden konnten, aus den folgenden Gründen gegeben:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die CF ist eine progressive, multisystemische Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation der Krankheitslast. Sie entsteht durch Mutationen im CFTR-Gen, welche Störungen im CFTR-Chloridkanal von Epithelzellen zur Folge haben. Diese Pathophysiologie ist für alle Altersgruppen identisch. So ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patientinnen und -Patienten identische pathophysiologische Charakteristika.
- Sowohl der CFTR-Korrektor-Effekt von Vanzacaftor bzw. Tezacaftor als auch der CFTR-Potentiator-Effekt von Deutivacaftor führen zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen bei normalem CFTR-Protein sowie bei einer Vielzahl von mutierten CFTR-Proteinen.
- Es konnte eine konsistente pharmakokinetische Exposition über die verschiedenen Genotypen und Altersgruppen hinweg in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX-21-121-105 gezeigt werden.
- In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 konnten statistisch signifikante Vorteile von D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren gezeigt werden, die einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation sowie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer non-(F/MF)-Mutation begründen.
- Der Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht in den verschiedenen Altersgruppen, somit ist auch hier von einer altersübergreifenden Wirksamkeit auszugehen. Dies wird durch die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 bestätigt. Darüber hinaus zeigte keine der Subgruppenanalysen bezüglich des Alters (<18 Jahre, ≥18 Jahre) in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 eine fazitrelevante Effektmodifikation.
- Die zVT für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und die für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ist mit IVA/TEZ/ELX über alle Mutationen des Anwendungsgebiets hinweg identisch.

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung eines Evidenztransfers auf jüngere Patientinnen und Patienten sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Eine Übertragung der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für F508del sind und eine Minimalfunktionsmutation aufweisen) und VX20-121-103 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mutation im CFTR-Gen aufweisen), auf alle Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen ist daher möglich und angezeigt.

In der Gesamtschau auf Basis der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie der Übertragbarkeit der Daten auf Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen sowie ab 6 Jahren mit anderen Genotypen, die Teil des Anwendungsgebiets sind, jedoch nicht von den pivotalen Studien abgedeckt wurden, ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen. Es liegt ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose vor, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe). Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp (non-(F/MF)-Mutationsgruppe), ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die CF ist eine seltene, autosomal-rezessive, progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit mehr als 105.000 Menschen betroffen sind. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten im Mukoviszidose-Register mit 7.181 angegeben.

Die CF ist eine multisystemische Erkrankung und tritt bereits intrauterin in Erscheinung. Die Symptome sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf unterscheiden. Die unterschiedlichen Verlaufsformen, der Schweregrad und die daraus resultierende Mortalität von CF-Patientinnen und -Patienten lassen sich durch die verschiedenen CFTR-Mutationen erklären. Die einzelnen Mutationen werden auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Proteinproduktion und -funktion in sechs verschiedene Mutationsklassen eingeteilt (Klasse I-VI).

Klasse I beinhaltet schwerwiegende Mutationen, bei denen kein CFTR-Protein gebildet wird und somit kein Chloridionentransport stattfinden kann. Patientinnen und Patienten mit einer Klasse-I-Mutation auf beiden Allellen kommen für eine CFTR-Modulatortherapie nicht infrage, da CFTR-Modulatoren aufgrund ihres Wirkmechanismus – der direkten Bindung an das CFTR-Protein – auf dessen Vorliegen angewiesen sind. Die Klassen II bis VI haben unterschiedliche molekulare Defekte des CFTR-Proteins zur Folge. Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von Chloridionen durch die Zellmembran von Epithelzellen, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann, wobei die häufigeren Mutationen zu keiner oder einer sehr geringen CFTR-Funktion führen.

Das CFTR-Protein wird in einer Vielzahl von Organen exprimiert, sodass bei einem genetischen Defekt nicht nur die Lunge, sondern auch das Pankreas, der Gastrointestinaltrakt mit Folgen für die Ernährungssituation und daraus resultierenden Wachstums- und Gedeihstörungen, das Gallengangssystem der Leber und die Fortpflanzungsorgane betroffen sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Über das gesamte Patientenkollektiv hinweg betrachtet gibt es Hinweise, dass das klinische Bild der CF und der Krankheitsverlauf vor allem mit der CFTR-Aktivität und dem damit verbundenen Grad der Verringerung des Chloridionentransports korrelieren, dessen Ausmaß und Verlauf direkt anhand der Schweißchloridkonzentration gemessen werden kann. Werte von 60 mmol/L oder mehr sind für CF-Patientinnen und -Patienten bei der Diagnose charakteristisch, während Werte zwischen 30 und 59 mmol/L darauf hindeuten, dass CF möglich ist und weitere Tests erforderlich sind, um die Diagnose zu stellen. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht dem Normbereich bzw. Bereich gesunder Genträger. Genträger weisen typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion auf. Das Unterschreiten dieses Schwellenwertes bei CF-Patientinnen und -Patienten stellt somit eine Normalisierung der CFTR-Funktion dar.

Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (F/MF-Mutation), zeigen generell einen schwereren, rapide progredienten Krankheitsverlauf. Bei den allermeisten MF-Mutationen wird kein CFTR-Protein gebildet (Klasse I), was dazu führt, dass diese nicht zum Ansprechen auf CFTR-Modulation beitragen. Dementsprechend sind Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation von einem besonders schweren klinischen Phänotyp betroffen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Tripel-Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Seit der Erweiterung der Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor am 04.04.2025 zur Behandlung der CF bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, steht für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eine wirksame kausale Therapie zur Verfügung.

Anhand von Registerdaten aus Deutschland, die zwischen 2020 und 2022 erhoben wurden, konnte gezeigt werden, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) das Überleben, die Lungentransplantationsrate, die Lungenfunktion, die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen und die Häufigkeit von Hospitalisierungen sowie die Prävalenz von bakteriellen Erregern im Versorgungsalltag nachhaltig verbessert. Im Vergleich zum Jahr 2019 (dem Jahr vor der erstmaligen Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Deutschland) war die Sterblichkeitsrate in Deutschland um 84% niedriger. Ebenso war die Lungentransplantationsrate um 96% niedriger als im Jahr 2019.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) übertrifft im Versorgungsalltag die klinischen Vorteile, die mit früheren CFTR-Modulatoren bei dieser Patientenpopulation berichtet wurden. Dennoch gibt es trotz der hohen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Verbesserungspotenzial hinsichtlich der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wiederherstellung der CFTR-Funktion, welche durch die Reduktion der Schweißchloridkonzentration gemessen werden kann. Das Ziel ist, den Basisdefekt möglichst gut zu korrigieren, um CF-Patientinnen und -Patienten eine möglichst normale Lebenserwartung und Lebensqualität zu ermöglichen. Dabei ist jedes Inkrement extrem wertvoll, um bei allen CF-Patientinnen und -Patienten, die für eine CFTR-Modulatortherapie infrage kommen, die bestmögliche CFTR-Funktion zu erreichen und in der Langzeitbetrachtung die Folgen einer CF-Erkrankung stärker zu bremsen. Eine optimale Korrektur der CFTR-Dysfunktion lässt sich anhand einer Reduktion der Schweißchloridkonzentration in den Normbereich der Allgemeinbevölkerung bzw. den Bereich gesunder, asymptomatischer Genträger feststellen (Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L).

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor adressiert den therapeutischen Bedarf

Vanzacaftor ist ein neuer, verbesserter CFTR-Korrektor, der nachweislich die Verarbeitung und den Transport des mutierten CFTR-Proteins verbessert. Des Weiteren führt Vanzacaftor in der Dreifachkombination mit Tezacaftor und Deutivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu einer verbesserten CFTR-Funktion, gemessen mittels Schweißchloridkonzentration. Dabei ist zu erwähnen, dass für die stärkere Verbesserung der CFTR-Funktion durch Vanzacaftor im Vergleich zu Elexacaftor mit täglich 20 mg versus 200 mg lediglich 10% der Substanzmenge benötigt wird.

Deutivacaftor ist ein neuer CFTR-Potentiator und ein deuteriertes Isotop von Ivacaftor. In einer Phase-II-Studie (VX18-561-101) konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden zu ähnlichen Effekten im FEV₁% führte wie die einmal tägliche Behandlung mit 250 mg Deutivacaftor. Dagegen hat Deutivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor eine nachweislich geringere Clearance-Rate, eine höhere Exposition, höhere Plasmakonzentrationen nach 24 Stunden und eine längere Halbwertszeit. Dies ermöglicht im Gegensatz zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine einmal tägliche Einnahme der neuen Wirkstoffkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Dadurch wird die Behandlung für die Patientinnen und Patienten insbesondere für Kinder erleichtert und die Therapielast reduziert. Hiermit kann potenziell die Adhärenz verbessert werden. Außerdem vereinfacht sich für alle Patienten die Essensplanung, da die Einnahme mit einer fetthaltigen Mahlzeit aufgrund der Einmalgabe zu jeder Tageszeit möglich ist und nicht wie bei der zVT zwei fetthaltige Mahlzeiten im Abstand von 12 Stunden stattfinden müssen.

Ziel der neuen Dreifachkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist es, die CFTR-Funktion bei vergleichbarem Sicherheitsprofil weiter zu verbessern und bei einem größeren Anteil von CF-Patientinnen und -Patienten, eine normale CFTR-Funktion (Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L) zu erreichen. Damit hat Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor das Potenzial, in der Langzeitbetrachtung die klinischen Ergebnisse bei CF-Patientinnen und -Patienten stärker zu verbessern als unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den klinischen Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bestätigt. So führte die Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor in beiden Studien zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Schweißchloridkonzentration bei einer mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vergleichbaren Sicherheit/Verträglichkeit. In der Studie VX20-121-102, in der Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation und somit einem schwereren klinischen Phänotyp und Verlauf untersucht wurden, erreichte unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor auch ein signifikant größerer Anteil der Patientinnen und Patienten eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L und damit eine Normalisierung der CFTR-Funktion. Bei den Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation zeigte sich außerdem eine signifikante Verringerung des Risikos für pulmonale Exazerbationen, die eine i.v. Antibiotikatherapie erfordern, sowie für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Form einer infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose.

Auch die 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten der Studie VX21-121-105 zeigten unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eine weitere statistisch signifikante Verringerung der Schweißchloridkonzentration, sodass nach 24-wöchiger Behandlung 48,72% der Patientinnen und Patienten eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L und damit eine normale CFTR-Funktion aufwiesen. Zudem konnte bei 7 von 8 Patientinnen und Patienten mit einem abnormen $LCI_{2,5}$ zu Baseline ($>7,5$) unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eine Verbesserung des $LCI_{2,5}$ in den Normalbereich ($\leq 7,5$) erzielt werden. Dies deutet darauf hin, dass Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor die durch die Beeinträchtigung des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen gekennzeichnete frühe Lungenerkrankung, die sich bereits im frühen Kindesalter der Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose entwickelt, verbessern kann. Die geringe Anzahl an 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten, die pulmonale Exazerbationen erlitten (beobachtete Ereignisrate pro Jahr = 0,15), bestätigt zudem das signifikant verringerte Risiko schwerer Symptome oder Folgekomplikationen in Form von pulmonalen Exazerbationen unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor.

Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass weitere Mutationen im FRT *In-vitro*-Assay ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen (davon sind 31 Mutationen publiziert), für die kein Ansprechen auf die zVT IVA/TEZ/VNZ beobachtet wurde, wobei alle Mutationen, die auf die zVT ansprachen, auch Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigten. Gleichzeitig sind diese weiteren Mutationen, die im FRT *In-vitro*-Assay nur ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen, als Nicht-Klasse-I-Mutationen von der Zulassung für IVA/TEZ/VNZ abgedeckt, da beide CFTR-Modulatoren für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zugelassen sind. Insgesamt stellt Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor einen stärkeren CFTR-Modulator dar als Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Somit deckt die neue Dreifachkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor den bestehenden therapeutischen Bedarf als weitere, potentere Behandlungsoption für eine noch deutlichere Verbesserung der CFTR-Funktion, um bei möglichst vielen CF-Patientinnen und -Patienten die CFTR-Funktion in den Normbereich zu bringen und so potenziell in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Langzeitbetrachtung die klinischen Ergebnisse bei CF-Patientinnen und -Patienten weiter zu verbessern.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	5.493
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Angabe bezieht sich auf die Hochrechnung für das Jahr 2025, aufgerundet auf die nächsthöhere Patientenzahl. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Beträchtlich	1.625 ^c
		Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp	Nicht quantifizierbar	3.868 ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Angabe bezieht sich auf die Hochrechnung für das Jahr 2025, aufgerundet auf die nächsthöhere Patientenzahl.

c: Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp wurden in der Studie VX20-121-102 untersucht.

d: Davon sind 3.384 Patientinnen und Patienten homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation und weisen eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation auf oder weisen mindestens eine von 161 anderen, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX-ansprechenden CFTR-Mutationen und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen auf. Patientinnen und Patienten mit diesen Genotypen wurden in der Studie VX20-121-103 untersucht.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	196.406,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	196.519,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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 1-14 behandelt werden.

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für CF-Patienten ab 6 Jahren

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

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.