

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zusammenfassung der Wirkstoffkonzentration (C_{trough}) nach Visite	11
Tabelle 2-4: Substanzmenge der eingesetzten Wirkstoffe	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Tripel-Kombinationstherapie Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor	10
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CL/F	Mittlere orale Clearance (apparent oral clearance)
C _{max}	Gemessene Höchstkonzentration
C _{trough}	Talspiegelkonzentration (trough concentration)
D-IVA	Deutivacaftor
D-IVA/TEZ/VNZ	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor
ELX	Elexacaftor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
HBE-Zellen	Humane bronchiale Epithelzellen
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
IVA	Ivacaftor
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
MF	Minimalfunktion (minimal function)
mg	Milligramm
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
ppFEV1	Percent predicted forced expiratory volume in one second
PZN	Pharmazentralnummer
q12h	Alle 12 Stunden
qd	Einmal täglich
RF	Restfunktion (residual function)
SD	Standardabweichung (standard deviation)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TEZ	Tezacaftor
VNZ	Vanzacaftor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor
Handelsname:	Alyftrek®
ATC-Code:	R07AX33

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19882103	EU/1/25/1943/002	125 mg Deutivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 10 mg Vanzacaftor	56 Tabletten
19882095	EU/1/25/1943/001	50 mg Deutivacaftor / 20 mg Tezacaftor / 4 mg Vanzacaftor	84 Tabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Mukoviszidose oder zystische Fibrose (cystic fibrosis, CF) ist eine seltene autosomal-rezessive, progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit knapp 105.000 Menschen betroffen sind (1-4). In Deutschland wird die Zahl der Betroffenen mit Verlaufsdaten im Mukoviszidose-Register für 2023 mit 7.587 angegeben (5). Die CF beruht auf einem Defekt des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Proteins, einem epithelialen, transmembranen Ionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, im Pankreas sowie vielen weiteren Organen exprimiert wird und für den Transport von Chlorid- und Bicarbonationen wichtig ist. Bei gesunden Menschen mit ausreichend vorhandenem und funktionsfähigem CFTR-Protein ist der Schweiß aufgrund der Rückresorption von Chlorid im Schweißdrüsendgang hypoton, d. h., der Schweiß hat eine niedrige Chloridkonzentration. Bei CF-Patientinnen und -Patienten ist der Ionenkanal durch einen Gendefekt nicht ausreichend vorhanden oder nicht in der Lage, Chlorid- und Bicarbonationen aus der Zelle abzugeben oder aufzunehmen, was zu einer gestörten Rückresorption von Chlorid und somit zu einer erhöhten Chloridkonzentration im Schweiß führt. Somit stellt die Schweißchloridkonzentration einen direkten Indikator für die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins dar (6-8).

In der Lunge ist der CFTR-Ionenkanal am Transport von Chloridionen aus den Epithelzellen beteiligt. Auf der Oberfläche von Lungenepithelzellen sind Chloridionen für die Bildung eines dünnen, salzigen Flüssigkeitsfilms notwendig. Bei einer CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle transportiert werden. Dadurch ist außerhalb der Zelle weniger Salz vorhanden und der osmotische Gradient führt dazu, dass kein Wasser in den Extrazellulärraum abgegeben wird (9). Durch die fehlende Flüssigkeitsabgabe aus dem Gewebe bildet sich ein zäher Bronchialschleim, der nicht abtransportiert werden kann. Dadurch kommt es einerseits zu obstruktiven Lungenkomplikationen und andererseits sind CF-Patientinnen und -Patienten äußerst anfällig für akute und chronische Lungeninfektionen (10), wodurch es zu progredienter Lungengewebsschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt (11). Die Symptome der CF sind jedoch nicht nur auf pathologische Veränderungen der Lunge und eine erhöhte Elektrolytkonzentration im Schweiß beschränkt. Es handelt sich vielmehr um eine schwere Multiorganerkrankung, die u. a. häufig mit einer Pankreasinsuffizienz, einer Lebererkrankung

mit dem Risiko des Fortschreitens zur Leberzirrhose und Darmfunktionsstörungen einhergeht. Darüber hinaus sind fast alle männlichen CF-Patientinnen und -Patienten unfruchtbar. Dabei ist das Ausmaß und die Dynamik der Progression von Funktionseinschränkungen und Organschäden abhängig von der vorliegenden Mutation im CFTR-Gen und der damit verbundenen Funktionseinschränkung bzw. dem Funktionsverlust des CFTR-Proteins (11).

Insgesamt sind bis heute 2.121 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (12), von denen derzeit 1.085 Mutationen als krankheitsverursachend charakterisiert sind (13). Alle als krankheitsverursachend charakterisierten Mutationen führen durch eine Reduktion der Menge oder Einschränkung in der Funktion zu einer Verringerung der Aktivität des CFTR-Proteins oder sogar zu einem kompletten Verlust der Funktion des CFTR-Proteins. Auf Basis ihrer direkten Wirkung auf das Ausmaß der CFTR-Proteinmenge und -funktion werden die einzelnen Mutationen üblicherweise in sechs verschiedene Mutationsklassen zusammengefasst (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1) (14-16): Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein in die Zellmembran. Bei Mutationen der Klasse III – auch Gating-Mutationen genannt – ist die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Ionenkanals gestört. Bei Mutationen der Klasse IV ist die Leitfähigkeit des Ionenkanals beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Manche Klassifikationssysteme beschreiben lediglich fünf Mutationsklassen und fassen die Klasse V und VI zu einer Klasse zusammen; andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind im Allgemeinen mit frühzeitigeren, schweren, die Klassen IV-VI mit etwas später einsetzenden Krankheitsverläufen assoziiert (16). Letztlich ist für den Krankheitsverlauf die Gesamtfunktion, welche sich aus der Menge an vorhandenem CFTR-Protein und der Funktionsfähigkeit der CFTR-Kanäle zusammensetzt, entscheidend.

Die Beziehung zwischen dem Ausmaß der CFTR-Funktion und dem klinischen Bild wurde auch anhand von Messungen der CFTR-Funktion in rektalen Biopsieproben von CF-Patientinnen und -Patienten untersucht. Dabei wird deutlich, dass das Spektrum der CFTR-Funktion bei CF von keiner nachweisbaren residualen Funktion des CFTR (0 %) bis zu 54 % der CFTR-Funktion gesunder Kontrollen reicht. Das Ausmaß der residualen CFTR-Funktion korreliert zudem mit der Schweißchloridkonzentration, wobei eine höhere residuale CFTR-Funktion mit einer geringeren Schweißchloridkonzentration einhergeht (17).

Aufgrund der hohen klinischen Variabilität der Symptome ist der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung und deren Ausmaß für die Diagnosestellung eine unbedingte Voraussetzung. Der Schweißtest soll aufgrund der Verfügbarkeit, der altersunabhängigen Durchführbarkeit, der Kosteneffizienz bei hoher Sensitivität und Spezifität an erster Stelle im Abklärungsprozess bei einem Verdacht auf Mukoviszidose stehen (18). Das wesentliche Ziel der CF-Behandlung mittels CFTR-Modulatoren ist eine Wiederherstellung der CFTR-Proteinfunktion, die anhand des Schweißchloridwertes gemessen werden kann. Voraussetzung für die CFTR-

Modulatorbehandlung ist eine Mutation im CFTR-Gen, bei der CFTR-Protein gebildet wird. Somit kommen prinzipiell alle Patientinnen und Patienten mit Mutationen der Klassen II-VI für eine Therapie mit CFTR-Modulatoren infrage (19).

Wirkmechanismus der Tripel-Kombinationstherapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

CFTR-Modulatoren gehören zu einer pharmakologischen Klasse von Wirkstoffen, die sich spezifisch gegen den durch die vorliegende Mutation im CFTR-Gen verursachten Defekt des CFTR-Proteins richten und somit direkt gegen die Ursache der CF wirken. Es handelt sich um kleine Moleküle mit einer hohen Bioverfügbarkeit, die direkt an den CFTR-Proteinen ansetzen und deren Struktur oder Funktion verändern. Es werden zwei Formen von CFTR-Modulatoren unterschieden:

- CFTR-Korrektoren (wie Vanzacaftor, Elexacaftor, Tezacaftor, Lumacaftor) erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran, indem sie die zelluläre Faltung und Prozessierung fehlerhafter CFTR-Proteine korrigieren und deren Stabilität und den Transport zur Zelloberfläche verbessern (20).
- CFTR-Potentioren (wie Deutivacaftor und Ivacaftor) verbessern die Funktion der CFTR-Proteine in der Zellmembran. Sie erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal im geöffneten Zustand vorliegt und verbessern dadurch den Transport von Chloridionen (20).

In der neuen Tripel-Kombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor sind zwei effektive CFTR-Korrektoren (Vanzacaftor und Tezacaftor) mit einem CFTR-Potentiator (Deutivacaftor) kombiniert worden (siehe Abbildung 2-1). Die drei Wirkstoffe können in Kombination die Funktion des CFTR-Proteins verbessern, wenn eine Mutation auf dem CFTR-Gen vorliegt, dessen Proteinprodukt auf die Tripel-Kombinationstherapie anspricht (20). Mit der Tripel-Kombinationstherapie deckt Vertex den hohen therapeutischen Bedarf für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

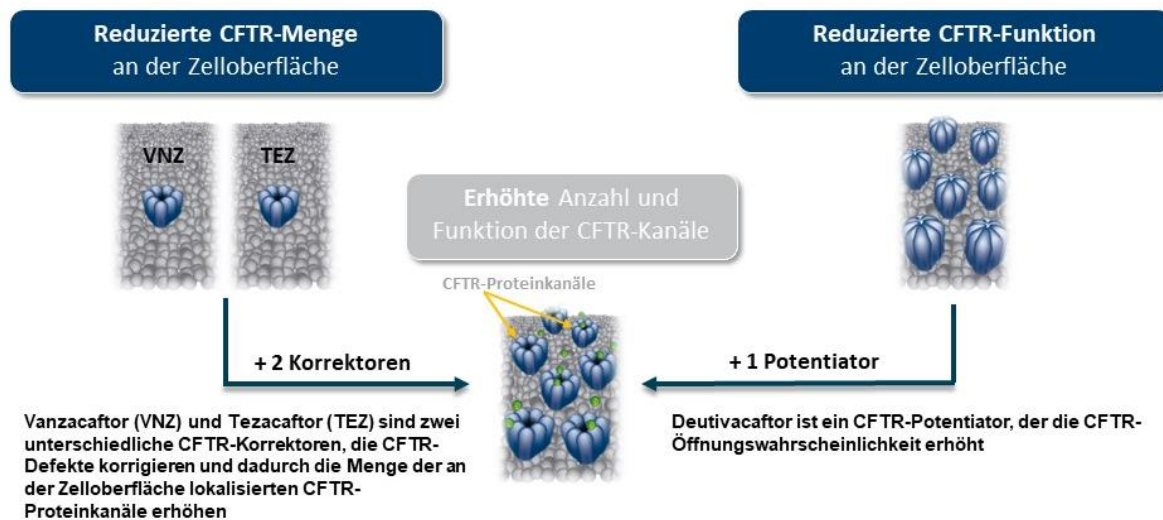


Abbildung 2-1: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Tripel-Kombinationstherapie Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

Quelle: Eigene Darstellung

Tezacaftor ist ein selektiver CFTR-Korrektor, der spezifisch die Faltung und Prozessierung der durch eine F508del-Mutation veränderten CFTR-Proteine korrigiert und somit deren Anzahl in der Zellmembran erhöht (21). Ebenso verbessert Tezacaftor auch die Faltung und Prozessierung etlicher durch eine RF-Mutation veränderter CFTR-Proteine, was auch bei diesen Mutationen zu einer Erhöhung der Anzahl der in der Membran befindlichen Proteine führt (21, 22).

Deutivacaftor ist ein neuer CFTR-Potentiator und ein deuteriertes Isotop von Ivacaftor. *In-vitro*-Daten in primären menschlichen bronchialen Epithelzellen (HBE-Zellen) deuten auf eine ähnliche Wirksamkeit von Deutivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor hin. Auch in einer Phase-2-Studie (VX18-561-101) konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden zu ähnlichen Effekten im ppFEV1 führten, wie die einmal tägliche Behandlung mit 250 mg Deutivacaftor (23). Dagegen hat Deutivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor eine nachweislich geringere Clearance-Rate, eine höhere Exposition, höhere Plasmakonzentrationen nach 24 Stunden und eine längere Halbwertszeit (23, 24).

Nach Mehrfachgabe der Tripel-Kombination mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Anschluss an die Nahrungsaufnahme betrug die mittlere orale Clearance (CL/F) von Deutivacaftor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren 6,52 l/h (SD = 2,77) (25). Patientinnen und Patienten über 12 Jahren können laut Modellvorhersage aus Populations-PK-Analysen eine CL/F von 7,29 l/h (SD = 2,68) erreichen (25). Diese fiel somit im Vergleich zur mittleren oralen Clearance-Rate von Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren von 10,2 l/h (SD = 3,13) geringer aus (26). Außerdem betrug die kürzeste mittlere effektive Halbwertszeit von Deutivacaftor in den Phase-3-Studien VX20-121-102 und -103 19,2 Stunden (SD = 8,71) (25). Im Vergleich dazu lag die kürzeste Halbwertszeit von Ivacaftor durchschnittlich bei 13,1 Stunden (SD = 2,98) (26). Gleichzeitig ist die Wirkstoffkonzentration

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

von Deutivacaftor direkt vor der Gabe der nächsten Dosis (C_{trough}) höher als C_{trough} von Ivacaftor (siehe Tabelle 2-3) (27).

Die geringere Clearance-Rate und die längere Halbwertszeit von Deutivacaftor bei gleichzeitig höherer Wirkstoffkonzentration ermöglichen eine einmalige tägliche Einnahme der neuen Wirkstoffkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Dies steht im Gegensatz zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor, die eine Morgen- und eine Abenddosis zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Abstand von ungefähr 12 Stunden erfordert (26). Dadurch wird die Behandlung für die Patientinnen und Patienten insbesondere für Kinder erleichtert.

Tabelle 2-3: Zusammenfassung der Wirkstoffkonzentration (C_{trough}) nach Visite

Behandlungsgruppe	Visite und Statistik				
	Tag 15	Woche 4	Woche 8	Woche 16	Woche 24
	Mittelwert (SD) in µg/ml				
D-IVA/TEZ/ VNZ					
D-IVA	0,945 (0,661)	0,922 (0,586)	0,969 (0,691)	1,02 (0,664)	1,04 (0,791)
TEZ	2,08 (1,19)	2,00 (1,05)	2,11 (1,20)	2,08 (1,16)	2,09 (1,29)
VNZ	0,691 (0,374)	0,703 (0,354)	0,720 (0,439)	0,750 (0,442)	0,742 (0,442)
IVA/TEZ/ELX					
IVA	0,785 (0,617)	0,772 (0,532)	0,788 (0,593)	0,730 (0,571)	0,743 (0,626)
TEZ	2,27 (1,25)	2,23 (1,27)	2,20 (1,20)	2,23 (1,40)	2,15 (1,39)
ELX	5,58 (2,84)	5,38 (2,77)	5,54 (2,82)	5,52 (3,00)	5,41 (3,29)
Quelle: (27)					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Vanzacaftor ist ein neuer, verbesserter CFTR-Korrektor. Er verbessert nachweislich *in vitro* die Verarbeitung und den Transport des mutierten CFTR-Proteins in primären HBE-Zellen von Spendern mit *hF508del*-Mutation (homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht) bzw. *F508del*/MF-Mutation (Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht/ Minimalfunktion-Mutation) (23, 25, 26, 28).

Ein Kennzeichen der CFTR-Korrektur ist eine Zunahme des reifen, glykosylierten CFTR-Proteins, das mit einem Immunoblot-Assay nachgewiesen wird. Vanzacaftor erhöhte die Expression des reifen CFTR-Proteins in HBE-Zellen von Spendern mit *hF508del*-Mutation bzw. *F508del*/MF-Mutation, was bestätigt, dass Vanzacaftor als CFTR-Korrektor wirkt. Des Weiteren führte Vanzacaftor in der Tripel-Kombination mit Tezacaftor und Deutivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verbesserten Schweißchloridtransport (28). In HBE-Zellen von Spendern mit *hF508del*-Mutation bzw. *F508del*/MF-Mutation wurde der mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor erzielte Cloridtransport von 82,4 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ bzw. 58,5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor auf 89,5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ bzw. 80,5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ erhöht (29).

Dies zeigt, dass Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor die CFTR-Funktion bei CF-Patientinnen und -Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation noch stärker verbessern kann (23, 26, 28). 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 (siehe Tabelle 2-4) (27). Dementsprechend ist auch die Plasmakonzentration C_{trough} von Vanzacaftor wesentlich geringer als C_{trough} von Elexacaftor (siehe Tabelle 2-3).

Tabelle 2-4: Substanzmenge der eingesetzten Wirkstoffe

Behandlungsgruppe	VNZ	ELX	TEZ	D-IVA	IVA
D-IVA/TEZ/ VNZ	20 mg qd	0 mg	100 mg qd	250 mg qd	0 mg
IVA/TEZ/ELX	0 mg	200 mg qd	100 mg qd	0 mg	150 mg q12h
Quelle: (27)					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die neue Tripel-Kombinationstherapie Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor wird angewendet zur Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Tripel-Kombination mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor wurde in einem umfassenden klinischen Studienprogramm bestätigt, das insgesamt aus zwei randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien und einer einarmigen Phase-3-Studie mit jeweils einer anschließenden Verlängerungsstudie bestand (20, 28, 30).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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).	ja	30.06.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben entstammen dem European Public Assessment Report (EPAR) (Alyftrek®) (Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (20).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1.1

Der Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Code (ATC-Code) wurde der Website des Norwegian Institute of Public Health, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (31).

Für Abschnitt 2.1.2

Die Informationen zum Wirkmechanismus entstammen dem aktuellen EPAR (Alyftrek®, Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (20), präklinischen und klinischen Studien sowie weiterführender Primär- und Sekundärliteratur und anderen öffentlich zugänglichen Quellen.

Für Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2

Die Angaben entstammen dem aktuellen EPAR (Alyftrek®, Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (20).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Patient Registry Annual Data Report 2023 2023. Verfügbar unter: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>. [Zugriff am: 20.12.2024].
2. UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report. Published December 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2023-12/CFT_2022_Annual_Data_Report_Dec2023.pdf. [Zugriff am: 16.05.2024].
3. Canadian Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report - The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2022. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/2022-Annual-Data-Report-WEB-AODA.pdf> [Zugriff am: 16.05.2024].
4. Rubin JL, Kreindler JL. Letter to the editor: A contemporary assessment of CFTR modulator use and eligibility. Journal of Cystic Fibrosis. 2023.
5. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023. 2024.

6. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8(1):50-9.
7. Zemanick ET, Konstan MW, VanDevanter DR, Rowe SM, Clancy JP, Odem-Davis K, et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: Rationale and design of the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros*. 2021;20(6):965-71.
8. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros*. 2015;14(5):580-6.
9. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature*. 1993;362(6416):160-4.
10. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med*. 2007;58:157-70.
11. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
12. Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB Statistics 2025. Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 08.05.2025].
13. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). CFTR2 Variant List History 2025. Verfügbar unter: https://cftr2.org/mutations_history. [Zugriff am: 16.05.2025].
14. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(2):117-33.
15. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;52:47-57.
16. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.
17. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, et al. CFTR Cl⁻ channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1085-95.
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose. Stand: 14.07.2023, Version 2. 2023.
19. Zemanick ET, Emerman I, McCreary M, Mayer-Hamblett N, Warden MN, Odem-Davis K, et al. Heterogeneity of CFTR modulator-induced sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024.
20. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Alyftrek, Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 06.2025. 2025.
21. Van Goor F, Grootenhuis P, Hadida S, Burton B, Young T, J, S., et al Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661 (Poster 217). Presented at the 30th , half Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, Florida, October 27-29. *Pediatric Pulmonology*, The 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. 2016;51(S45), 274.
22. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2023. 2023.
23. Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, Indihar V, Keating C, Mall MA, et al. Safety and efficacy of vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023;11(6):550-62.

24. Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, Indihar V, Keating C, Mall MA, et al. Online Supplement- Safety and efficacy of vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomized, doubleblind, controlled, phase 2 trials. The Lancet Respiratory Medicine. 2023.
25. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies: Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor for Cystic Fibrosis. 2024.
26. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: 04/2025. 2025.
27. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-121-102. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VNZ Combination Therapy in Subjects with Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). 2024.
28. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2025;13(3):256-71.
29. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.5 Clinical Overview: Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor for Cystic Fibrosis. 2024.
30. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2025.
31. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2025. Verfügbar unter: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=R07AX33&showdescription=no. [Zugriff am: 16.05.2025].