

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand:30.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	40
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX20-121-102 und VX20-121-103	13
Tabelle 1-8: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt für den ein Zusatznutzen beansprucht wird aus weiteren Untersuchungen – VX20-121-104, Teil A (Woche 96)	27
Tabelle 1-9: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1	29
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	47
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	48
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	49
Tabelle 1-15: Dosierungsempfehlungen für CF-Patienten ab 6 Jahren	50

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
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
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
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 Minifunktionsmutation 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
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
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
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
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VNZ	Vanzacaftor
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 gegebenenfalls 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V 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 beziehungsweise 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 deutschen 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 (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive 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 deutschen 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 (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive 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 für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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 (F/MF-Genotyp), • 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.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

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, welches die Umsatzschwelle in Höhe von 30 Millionen Euro gemäß § 35a, Absatz 1, Satz 12 überschritten hat.

Nach den Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor für alle Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen, der CFTR-Modulator Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor als zVT zu bestimmen.

Am 09.04.2026 (Beratungsanforderung 2026-B-017) fand ein Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV für die Nutzenbewertung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA in Übereinstimmung mit den oben genannten Kriterien Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX) als zweckmäßige Vergleichstherapie für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bestimmt.

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)

D-IVA/TEZ/VNZ (Alyftrek®) ist eine einmal täglich einzunehmende Dreifachkombination aus den CFTR-Korrektoren Vanzacaftor und Tezacaftor sowie dem CFTR-Potentiator Deutivacaftor. D-IVA/TEZ/VNZ zielt auf eine weitergehende Korrektur der CFTR-Funktion gegenüber der zVT IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor.

Die Nutzenbewertung stützt sich auf zwei hochwertige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studien (Studien VX20-121-102 und VX20-121-103, je 52 Wochen, n = 971 gesamt) als Hauptbasis, in denen D-IVA/TEZ/VNZ direkt gegen die zVT IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor geprüft wurde, ergänzt durch die offene Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A (bis Woche 96) für Langzeitdaten sowie die einarmige pädiatrische Studie VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1 (Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, n = 78, 24 Wochen) mit Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1 (bis Woche 96) als unterstützende Evidenz.

Die Studien untersuchen zwei klinisch und genetisch unterschiedliche Patientengruppen, die sich im erreichbaren Therapieeffekt systematisch unterscheiden: In der F/MF-Mutationsgruppe (Studie VX20-121-102, n = 398) trägt nur das F508del-Allel zur modulierbaren CFTR-Funktion bei, da über das zweite Allel (Minimalfunktions-Mutation) kein bzw. nahezu kein durch CFTR-Modulatoren adressierbares CFTR-Protein bereitgestellt wird. Die CFTR-Restfunktion unter IVA/TEZ/ELX ist in dieser Gruppe daher am geringsten, was sich in der höchsten mittleren Schweißchloridkonzentration zu Baseline (~54 mmol/L) niederschlägt – hier ist der größte Zugewinn an CFTR-Funktion durch D-IVA/TEZ/VNZ zu erwarten und auch beobachtbar. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe (Studie VX20-121-103, n = 573) tragen demgegenüber in der Regel beide Allele zur modulierbaren CFTR-Funktion bei bzw. liegt teilweise eine CFTR-Restfunktion vor, sodass die CFTR-Funktion unter IVA/TEZ/ELX bereits weitergehend wiederhergestellt ist (niedrigere mittlere Schweißchloridkonzentration zu Baseline (~42–43 mmol/L)) und der durch eine weitergehende Modulation erreichbare zusätzliche Funktionsgewinn geringer ausfällt.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren sowie für sehr seltene Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht in Studie VX20-121-103 eingeschlossen waren, erfolgt die Nutzenableitung durch Evidenzübertragung in Übereinstimmung mit dem G-BA-Beschluss

zu IVA/TEZ/ELX vom 16. Oktober 2025 (D-1195), in dem der G-BA für eine identische Fallkonstellation denselben Transfer akzeptiert hat.

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 mindestens einer pulmonalen Exazerbation 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 mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler 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 mindestens einer mit i.v. Antibiotika- behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation 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
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation 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

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 mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung bis Woche 52	RR = 0,2973 95%-KI = [0,0833; 1,0609] p-Wert = 0,0616	RR = 0,7244 95%-KI = [0,2550; 2,0582] p-Wert = 0,5451	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotika-Behandlung bis Woche 52	Es sind während der Studienzeiträume keine pulmonalen Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung, aber nicht zu einer i.v. Antibiotika-Behandlung führten, aufgetreten.		Zusatznutzen nicht belegt
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
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52	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
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2) bis Woche 52	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)	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5) bis Woche 52	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 des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52	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
Lungenfunktion (FEV₁%)			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) bis Woche 52 gegenüber Baseline	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

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)	
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
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

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)	
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version ^a)	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
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene ^a)	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

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 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
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

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 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
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 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 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	Zusatznutzen nicht belegt ^d
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
a: Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Fragebögen, die nur für Jugendliche bzw. Erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 14 Jahre) vorlagen, wurden mit „Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene“ bezeichnet. 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. Daher wird der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft. 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. Daher wird der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft. NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Mortalität

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie bis Woche 96 der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sind keine Todesfälle aufgetreten. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Morbidität – Pulmonale Exazerbationen

F/MF-Mutationsgruppe: In Studie VX20-121-102 zeigt sich für den Endpunkt „Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation“ eine statistisch signifikante Risikoreduktion von rund 60 % zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 0,4038 [0,2005; 0,8133]; p = 0,0111). Konsistent dazu zeigt die Analyse der Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation einen statistisch signifikanten Vorteil (HR = 0,3854 [0,1857; 0,7997]; p = 0,005). Zusätzlich ergibt sich für das SUE „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ eine annähernde Halbierung des Risikos (RR = 0,4929 [0,2470; 0,9838]; p = 0,0448). Alle drei Auswertungen weisen in dieselbe Richtung und zeigen eine Risikoreduktion in der Größenordnung von etwa 50 - 60%.

Eigenständigkeit und Patientenrelevanz des Endpunkts „mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen“:

Im Nachgang der mündlichen Anhörung (Verfahren 2025-08-01-D-1213) vom 08. Dezember 2025 forderte der G-BA ergänzende Analysen zur Aufteilung des kombinierten Endpunkts in seine Bestandteile an; diese wurden am 12. Dezember 2025 nachgereicht. Die Daten belegen Folgendes:

In Studie **VX20-121-102** (F/MF-Mutationsgruppe) erlitten 10 Patientinnen und Patienten im D-IVA/TEZ/VNZ-Arm und 26 im IVA/TEZ/ELX-Arm eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation. Eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation ohne gleichzeitige i.v. Antibiotikagabe trat in keinem einzigen Fall in beiden Studienarmen auf (0 Ereignisse). Sämtliche Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation waren mit einer i.v. Antibiotikagabe verbunden. Die Gruppe der Hospitalisierungen ist somit in Studie VX20-121-102 eine echte Teilmenge der i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Ereignisse – jedoch umgekehrt nicht vollständig: Mehr Patientinnen und Patienten erhielten eine i.v. Antibiotikatherapie, als stationär aufgenommen wurden.

In Studie **VX20-121-103** (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) erlitten in beiden Studienarmen ebenfalls mehr Patientinnen und Patienten eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation als eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation. Auch in dieser Studie wurden alle Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation in Verbindung mit einer i.v. Antibiotikagabe dokumentiert (0 Fälle von Hospitalisierung ohne i.v. Antibiotikatherapie).

Diese Befunde zeigen, dass der Endpunkt „mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation“ in beiden Studien Ereignisse erfasst, die nicht vollständig durch den Endpunkt „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation“ abgebildet werden. Der Hospitalisierungsendpunkt ist demnach kein Surrogat für den Endpunkt „i.v. Antibiotika

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen“, sondern dessen schwerste Ausprägung. Beide Endpunkte erfassen eigenständige, klinisch bedeutsame Ereignismengen.

Die Patientenrelevanz beider Endpunkte ist medizinisch begründet: Bei pulmonalen Exazerbationen, die eine i.v. Antibiotikatherapie erfordern, handelt es sich per Definition um schwere Ereignisse, da die Entscheidung zur parenteralen Antibiotikagabe von der Schwere der Exazerbation abhängt. Die Entscheidung zur i.v. Antibiotikatherapie hängt vom klinischen Schweregrad ab; auch die S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: *Pseudomonas aeruginosa*“ der DGP und GPP (AWMF-Register Nr. 026/022, Abschnitt 8.1) stellt auf den Schweregrad und die Zunahme der Symptome ab. Klinisch bestätigt hat dies Prof. Dr. Schwarz (DGP) in der mündlichen Anhörung vom 08.12.2025: i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen sind schwere Ereignisse, Hospitalisierungen die schwersten unter ihnen. Dies entspricht der Bewertungspraxis des G-BA bis 2016, in der i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen explizit als patientenrelevant eingestuft wurden.

Aufgrund der beschriebenen klinischen Patientenrelevanz und der durch die nachgereichten Analysen belegten Eigenständigkeit beider Endpunkte ist der Endpunkt „mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation“ im vorliegenden Verfahren als patientenrelevanter Endpunkt gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV heranzuziehen. Für die **F/MF-Mutationsgruppe** ergibt sich auf Basis des statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Effekts in Studie VX20-121-102 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Non-(F/MF)-Mutationsgruppe: In Studie VX20-121-103 sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bei pulmonalen Exazerbationen nachweisbar. Dies ist vor dem Hintergrund der bereits unter IVA/TEZ/ELX absolut niedrigen Raten schwerer, i.v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbationen in dieser Population zu sehen; ein Bodeneffekt (engl. „floor effect“) begrenzt folglich in Studie VX20-121-103 den Nachweis weiterer Verbesserungen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Morbidität – Schweißchloridkonzentration

Die Schweißchloridkonzentration ist ein direktes Maß der CFTR-Funktion; ihre klinische Bedeutung hat der G-BA in vorangegangenen Verfahren nicht in Frage gestellt. Niedrigere Werte sind mit verlangsamtem Lungenfunktionsverlust, verringerter Rate an pulmonalen Exazerbationen und reduzierter Mortalität assoziiert. Maßgeblich sind zwei Schwellenwerte: <60 mmol/L (Überschreitung der diagnostischen CF-Schwelle) und <30 mmol/L (Normalbereich, assoziiert mit normaler Lebenserwartung).

F/MF-Mutationsgruppe: D-IVA/TEZ/VNZ bewirkt eine substanzielle Reduktion der Schweißchloridkonzentration um Δ LS MW = -8,03 mmol/L – ein großer Effekt (Hedges' g = -0,86; das 95%-KI liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle). Besonders bedeutsam ist das Erreichen des Schwellenwerts <30 mmol/L: Nahezu doppelt so viele Patientinnen und Patienten erreichen unter D-IVA/TEZ/VNZ eine Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung wie unter IVA/TEZ/ELX (RR = 1,9597 [1,3197; 2,9101]; p = 0,0009). Dieser Schwellenwert markiert keine günstige Messgröße,

sondern eine qualitative Zustandsveränderung: Das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich von Menschen ohne CF, ohne CF-Symptome und einer normalen Lebenserwartung. Das Unterschreiten dieser Schwelle entspricht damit der direkten Abwesenheit des krankheitsdefinierenden Merkmals der CFTR-Dysfunktion und ist als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne des § 2 Satz 3 AM-NutzenV zu werten. Es liegt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Non-(F/MF)-Mutationsgruppe: Auch in Studie VX20-121-103 wird die Schweißchloridkonzentration unter D-IVA/TEZ/VNZ signifikant weiter gesenkt (Δ LS MW = -2,77 mmol/L; Hedges' g = -0,26), wenngleich die Schwellenwertanalysen (<60 und <30 mmol/L) keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen. Die bereits zu Studienbeginn niedrigere Schweißchloridkonzentration (höhere CFTR-Restfunktion unter IVA/TEZ/ELX) begrenzt den durch eine weitergehende Modulation noch erreichbaren zusätzlichen Funktionsgewinn in dieser Gruppe. Aufgrund des statistisch signifikanten und klinisch relevanten CFTR-Funktionsgewinns liegt ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit – Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A

Tabelle 1-8: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt für den ein Zusatznutzen beansprucht wird aus weiteren Untersuchungen – VX20-121-104, Teil A (Woche 96)

Endpunkt	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)		
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens					
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R zu Woche 96 der Verlängerungsstudie gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)	n = 145 LS-MW = 6,5 95%-KI = [3,7; 9,4]	n = 149 LS-MW = 5,4 95% -KI = [2,6; 8,3]	n = 213 LS-MW = 7,0 95% -KI = [4,7; 9,4]	n = 205 LS-MW = 6,8 95% -KI = [4,4; 9,1]	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für F/MF-Mutationsgruppe Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication					
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 96 der Verlängerungsstudie gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domäne Anwenderfreundlichkeit	n = 21 LS-MW = 6,5 95%-KI = [-1,3; 14,3]	n = 21 LS-MW = 6,9 95%-KI = [-1,0; 14,8]	n = 29 LS-MW = 7,1 95%-KI = [0,4; 13,7]	n = 26 LS-MW = 6,7 95%-KI = [-0,2; 13,5]	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für F/MF-Mutationsgruppe Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

D-IVA/TEZ/VNZ wird einmal täglich eingenommen; IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden und in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Ein direkter Vergleich der Therapiebelastung in den doppelblinden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 war aus methodischen Gründen nicht möglich: Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, erhielten alle Studienteilnehmenden eine identische Einnahmefrequenz – Patientinnen und Patienten im D-IVA/TEZ/VNZ-Arm nahmen zusätzlich eine wirkstofffreie Placebo-Tablette ein, um die zweite Einnahme des IVA/TEZ/ELX-Arms zu spiegeln (sog. Double-Dummy-Verblindung). Infolgedessen bestand für alle Studienteilnehmenden gleichermaßen eine zweimal tägliche Einnahmefrequenz, sodass ein zwischen den Armen differenzierender Effekt der Dosierungsfrequenz auf die subjektiv erlebte Therapiebelastung durch das Studiendesign strukturell ausgeschlossen war. Dies ist die methodologisch notwendige Konsequenz der Double-Dummy-Verblindung in Studien, die Behandlungsregimes mit unterschiedlicher Dosierungsfrequenz vergleichen. Für die Erfassung des auf die Einmalgabe zurückzuführenden Vorteils ist daher die offene Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) heranzuziehen, in der alle Teilnehmenden D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen.

In der Verlängerungsstudie zeigen sich in der CFQ-R-Domäne **Therapiebelastung** und der TSQM-Domäne **Anwenderfreundlichkeit** über alle Behandlungsgruppen hinweg relevante Verbesserungen. Für die Kategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegt für beide Mutationsgruppen ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor. Einschränkend ist das Verzerrungspotenzial des offenen Verlängerungsdesigns zu berücksichtigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Übertragung auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren – Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) 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 1-9 dargestellt.

Tabelle 1-9: 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 der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation 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 der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler 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 der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika- behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation 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 der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 24	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2) bis Woche 24	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5) bis Woche 24	Es sind keine schweren UE (Maximum Grad 3, 4 oder 5) während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 24	n/N = 2/78 (2,56%)	n/N = 0/24	n/N = 2/54 (3,70%)
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) bis Woche 24 gegenüber Baseline	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 gegenüber Baseline	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
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]
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

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 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
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
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
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

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 (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
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

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 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
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%)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
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%)	-
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%)

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 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%)
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.		
a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur UE nach SOC und PT dargestellt, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die pädiatrische Studie reproduziert das Wirkprofil der Hauptstudien: Sehr geringe Raten an pulmonalen Exazerbationen, starke und statistisch signifikante Reduktion der Schweißchloridkonzentration mit sehr kleinem p-Wert ($p < 0,0001$) (88,5% der Kinder unter 60 mmol/L; 48,7% unter 30 mmol/L) bei günstigem Sicherheitsprofil. In der CFQ-R-Domäne Therapiebelastung (Eltern-Version und Kindern-Version) ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung, die einen Vorteil der Einmalgabe auch bei Kindern nahelegt. Die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1, bis Woche 96) bestätigt die Stabilität der Effekte. Die Evidenzübertragung auf Kinder ab 6 Jahren ist in Übereinstimmung mit der G-BA-Bewertungspraxis (Beschluss IVA/TEZ/ELX, Oktober 2025) sachgerecht: identische Pathophysiologie, identische zVT, einheitliche Pharmakokinetik über alle Altersgruppen.

Sicherheit/Verträglichkeit

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 (52 Wochen) sowie in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A, bis Woche 96) und der pädiatrischen Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1, 24 Wochen) zeigen sich bei den Gesamtraten der UE, SUE, schweren UE (Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und IVA/TEZ/ELX. Vereinzelt auffällige Befunde (SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege [Studie VX20-121-102]; PT Grippe und PT Sinusitis [Studie VX20-121-103]) werden als zufällige Beobachtungen ohne kausale Plausibilität eingestuft. Das Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ ist mit dem von IVA/TEZ/ELX vergleichbar. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Geben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Gesamtbewertung des Zusatznutzens

F/MF-Mutationsgruppe – Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Die Zusammenschau der Evidenz aus Studie VX20-121-102 ergibt für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit F/MF-Genotyp ein klares und in sich stimmiges Bild: Gegenüber dem Behandlungsstandard IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor erzielt D-IVA/TEZ/VNZ in mehreren klinisch relevanten Kategorien eine überlegene Wirksamkeit. Es liegt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor, der sich auf drei einander bestätigende Evidenzstränge stützt:

- **Deutlich verringerte Rate schwerer pulmonaler Exazerbationen** (Risikoreduktion i.v. Antibiotika Behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbationen/Hospitalisierungen um rund 60%, RR = 0,40; konsistent in der Zeit-bis-Ereignis-Analyse, HR = 0,39; Reduktion des SUE „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“, RR = 0,49).
- **Substanzielle Normalisierung der CFTR-Funktion** (Reduktion der Schweißchloridkonzentration Hedges' g = -0,86; nahezu doppelt so viele Patientinnen und Patienten erreichen den Normalbereich von <30 mmol/L, RR = 1,96).
- **Verringerung der Therapiebelastung** (Deutliche Verbesserungen CFQ-R Therapiebelastung und TSQM Anwenderfreundlichkeit durch Einmalgabe, belegt in Verlängerungs- und pädiatrischer Studie).

Die Einstufung als **beträchtlich** ergibt sich insbesondere aus der Abschwächung schwerwiegender Symptome (pulmonale Exazerbationen) gemäß AM-NutzenV. Alle drei Evidenzstränge zeigen in dieselbe Richtung auf Basis einer hochwertigen RCT.

Non-(F/MF)-Mutationsgruppe – Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Auch für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit non-(F/MF)-Genotyp verbessert D-IVA/TEZ/VNZ die CFTR-Funktion messbar weiter. Es ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, gestützt auf die statistisch signifikante Reduktion der Schweißchloridkonzentration in Studie VX20-121-103 (Hedges' g = -0,26) sowie die Verbesserungen bei Therapiebelastung und Anwenderfreundlichkeit in der Verlängerungsstudie. Die Einstufung als **Anhaltspunkt** trägt der geringeren Effektgröße und der Unsicherheit bei der Evidenzübertragung auf sehr seltene, nicht in Studie VX20-121-103 eingeschlossene Mutationen Rechnung.

Fazit

D-IVA/TEZ/VNZ stellt eine klinisch bedeutsame Weiterentwicklung des CFTR-Modulationsstandards dar. Die Evidenz ist in sich schlüssig: Alle Wirksamkeitssignale -

pulmonale Exazerbationen, Schweißchloridkonzentration, Therapiebelastung - zeigen in dieselbe Richtung. Zwei Aspekte prägen die besondere Relevanz der vorliegenden Daten:

- **F/MF-Mutationsgruppe:** D-IVA/TEZ/VNZ liefert für diese schwer betroffene Patientengruppe einen signifikanten klinischen Vorteil gegenüber IVA/TEZ/ELX. Die Risikoreduktion bei schweren pulmonalen Exazerbationen von rund 60% ist durch drei einander bestätigende Auswertungen abgesichert (Anzahl betroffener Patientinnen und Patienten, Zeit bis zum ersten Ereignis sowie das SUE „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“) und entspricht einer Abschwächung schwerwiegender Symptome nach AM-NutzenV. Ergänzend ist das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L – labordiagnostische Nachweisbarkeit der Normalisierung der CFTR-Funktion – als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt heranzuziehen.
- **Alle Mutationsgruppen:** Die einmal tägliche Einnahme reduziert die Therapiebelastung nachweislich. Diese Effekte sind in Verlängerungs- und pädiatrischer Studie übereinstimmend belegt.

Die Daten zeigen darüber hinaus, dass das angestrebte therapeutische Ziel einer weitgehenden Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung bei einem erheblichen Anteil der F/MF-Patientinnen und -Patienten erreichbar ist: rund die Hälfte der behandelten Kinder und nahezu doppelt so viele Erwachsene wie unter IVA/TEZ/ELX erreichen Schweißchloridkonzentrationen unter 30 mmol/L. Dies eröffnet die Perspektive, den Krankheitsprogress bei dieser besonders schwer betroffenen Gruppe langfristig weitgehend aufzuhalten.

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 112.000 Menschen betroffen sind. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten im Mukoviszidose-Register mit 7.369 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 Allelen 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.

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 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 mindern. Eine optimale Korrektur der CFTR-Dysfunktion lässt sich anhand einer Reduktion der Schweißchloridkonzentration auf den in der Allgemeinbevölkerung zu beobachtenden Normbereich bzw. das Niveau gesunder, asymptomatischer Genträger feststellen (Carrier Level: 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/Elxacaftor 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 Elxacaftor 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. 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. Im Rahmen des Orphan-Nutzenbewertungsverfahrens zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor, welches im August 2025 gestartet und im Januar 2026, aufgrund der Überschreitung der Umsatzschwelle in Höhe von 30 Millionen Euro eingestellt wurde, fand am 08. Dezember 2025 eine mündliche Anhörung statt. In der Anhörung bestätigten die klinischen Expertinnen und Experten ausdrücklich, dass die Adhärenz in der klinischen Praxis signifikant verbessert und damit wesentlich zum Therapieerfolg beiträgt. Die klinischen Expertinnen und Experten betonten, dass bei vielen Kindern und Familien eine zweimal tägliche Gabe, jeweils gekoppelt an eine fetthaltige Mahlzeit, im Alltag eine große Herausforderung darstellt. Die Möglichkeit einer Einmalgabe wird daher als entscheidende Option zur Verbesserung der Adhärenz und Reduktion der Therapielast angesehen.

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).

In den klinischen Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie in deren Verlängerungsstudie VX20-121-104 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bestätigt. So führte die Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor in beiden Hauptstudien zu einer statistisch signifikant stärkeren Reduktion der Schweißchloridkonzentration bei einer mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sowohl für Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe (VX20-121-102) als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe (VX20-121-103) zeigte sich in den Ergebnissen der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) bereits 15 Tage nach der Umstellung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eine ausgeprägte Reduktion der Schweißchloridkonzentration. Die erreichte Reduktion konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum von Teil A der Verlängerungsstudie stabil aufrechterhalten werden. Vor diesem Hintergrund belegen die rasch einsetzenden und langfristig stabilen Reduktionen der Schweißchloridkonzentration unter Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eine substantielle und anhaltende weitere Verbesserung der CFTR-Funktion.

In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ausschließlich einmal täglich einnahmen, konnte außerdem der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gezeigt werden, welcher aufgrund der Anpassung des Behandlungsregimes an die zVT in den Hauptstudien nicht untersucht werden konnte. So war unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor sowohl in der F/MF-Mutationsgruppe als auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine relevante Erhöhung der mittleren Punktzahlen in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R und in der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM zu beobachten, was eine geringere Therapielast bzw. eine höhere Patientenzufriedenheit und damit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufzeigt.

Auch die 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) 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. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) zeigen, dass die in der Hauptstudie beobachtete zusätzliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie aufrechterhalten blieb. Dies spricht für eine dauerhafte Verbesserung der CFTR-Funktion unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor auch bei Kindern. 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 in der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) 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.

Auch in der Studie VX20-121-105 (Teil B, Kohorte 1) konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor in der Behandlungsphase der Studie bei den 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten gezeigt werden. So war auch in dieser Studie unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor sowohl in der F/MF-Mutationsgruppe als auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine relevante Erhöhung der mittleren Punktzahlen in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R zu beobachten, was eine geringere Therapielast und damit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeutet. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) verdeutlichen, dass die reduzierte Einnahmefrequenz auch langfristig mit einer geringeren Therapielast für die Patientinnen und Patienten einhergeht. Die Einmalgabe stellt eine deutliche Vereinfachung und Flexibilisierung der Therapie dar, insbesondere im Hinblick auf die erforderliche Einnahme in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Dadurch wird die Behandlung insgesamt erleichtert und die Therapielast reduziert, was insbesondere für Kinder von besonderer Relevanz ist.

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 ansprechen, 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/Elexacaftor (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 Langzeitbetrachtung die klinischen Ergebnisse bei CF-Patientinnen und -Patienten weiter zu verbessern.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der 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 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
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	5.710
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Angabe bezieht sich auf die Hochrechnung für das Jahr 2026, aufgerundet auf die nächsthöhere Patientenzahl. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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	1.688 ^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	4.022 ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Angabe bezieht sich auf die Hochrechnung für das Jahr 2026, aufgerundet auf die nächsthöhere Patientenzahl.

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

d: Davon sind 3.519 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 1-13 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 Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: 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 1-14 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 beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: 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	196.125,84 €
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 1-15 behandelt werden.

Tabelle 1-15: 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.