

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoffe:

Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor

– AWG A

Datum der Veröffentlichung: 1. März 2019

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabellenverzeichnis..... | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| Hintergrund..... | 6 |
| 1 Einführung | 7 |
| 2 Nutzenbewertung | 8 |
| 2.1 Fragestellung..... | 8 |
| 2.2 Zulassungsbegründende Studien..... | 8 |
| 2.3 Berücksichtigte Studien und Liste der verwendeten Quellen | 9 |
| 2.4 Studiencharakteristika | 9 |
| 2.5 Endpunkte und statistische Methoden | 15 |
| 2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte..... | 15 |
| 2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte | 16 |
| 2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene..... | 26 |
| 2.5.4 Statistische Methoden..... | 27 |
| 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen..... | 31 |
| 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation | 31 |
| 2.6.2 Mortalität..... | 34 |
| 2.6.3 Morbidität..... | 34 |
| 2.6.4 Lebensqualität | 39 |
| 2.6.5 Sicherheit | 45 |
| 3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen..... | 49 |
| 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von TEZ/IVA und IVA | 49 |
| 3.2 Design und Methodik der Studie | 49 |
| 3.3 Wirksamkeit | 53 |
| 3.4 Lebensqualität | 54 |
| 3.5 Sicherheit..... | 55 |
| 4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 57 |
| 5 Zusammenfassung der Bewertung | 58 |
| Referenzen | 60 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 1: | Charakterisierung der Studie 106..... | 10 |
| Tabelle 2: | Charakterisierung der Interventionen in Studie 106..... | 13 |
| Tabelle 3: | Protokolländerungen | 14 |
| Tabelle 4: | Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie 106 | 15 |
| Tabelle 5: | Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität | 16 |
| Tabelle 6: | Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität | 16 |
| Tabelle 7: | Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität | 20 |
| Tabelle 8: | Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit..... | 23 |
| Tabelle 9: | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 106..... | 26 |
| Tabelle 10: | Verzerrungspotential der Studie 106..... | 26 |
| Tabelle 11: | Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 106..... | 27 |
| Tabelle 12: | Analysepopulationen..... | 28 |
| Tabelle 13: | Allgemeine Angaben der Studie 106..... | 31 |
| Tabelle 14: | Charakterisierung der Studienpopulation..... | 32 |
| Tabelle 15: | Begleitmedikation während der Studienbehandlung bei ≥ 30 % der Studienpopulation | 33 |
| Tabelle 16: | Absolute Veränderung im FEV1% | 34 |
| Tabelle 17: | Absolute Veränderung im BMI..... | 35 |
| Tabelle 18: | Absolute Veränderung im BMI-z-Score in der Altersklasse < 20 Jahre..... | 35 |
| Tabelle 19: | Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen | 36 |
| Tabelle 20: | Absolute Veränderung in den Symptom-Domänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung)..... | 37 |
| Tabelle 21: | Responderanalyse für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Selbsteinschätzung)..... | 38 |
| Tabelle 22: | Absolute Veränderung in den Symptom-Domänen des CFQ-R (Fremdeinschätzung) | 39 |
| Tabelle 23: | Absolute Veränderung in den Domänen der Lebensqualität des CFQ-R (Selbsteinschätzung)..... | 40 |
| Tabelle 24: | Subgruppenanalysen für die CFQ-R-Domänen zur Lebensqualität (Selbsteinschätzung) mit statistisch signifikanten Interaktionen..... | 41 |
| Tabelle 25: | Absolute Veränderung in den Domänen der Lebensqualität des CFQ-R (Fremdeinschätzung) | 43 |
| Tabelle 26: | Zusammenfassung zum Auftreten von UE | 45 |
| Tabelle 27: | UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz ≥ 10 % | 46 |
| Tabelle 28: | UE des Grades 3 oder 4 mit einer Inzidenz ≥ 2 % | 46 |
| Tabelle 29: | SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm..... | 47 |
| Tabelle 30: | UE von besonderem Interesse gemäß Studienbericht: erhöhte Transaminasen..... | 48 |
| Tabelle 31: | UE-Gruppe: erhöhte Transaminasen..... | 48 |
| Tabelle 32: | Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse nach 24 Wochen Behandlung der Studie VX14-661-106 | 58 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| BMI | Body mass index |
| CF | Cystic fibrosis (zystische Fibrose) |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CFTR | Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (Gen) |
| CFQ-R | Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised |
| CSR | Clinical study report (Studienbericht) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CYP | Cytochrom P450 |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FAS | Full Analysis Set |
| FEV1 | Forced expiratory volume in one second (forciertes Einsekundenvolumen) |
| FEV1% | Percent predicted forced expiratory volume in one second (Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GGT | Gamma-Glutamyl-Transpeptidase |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GRCQ | Global Rating of change questionnaire |
| HR | Hazard Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| IVA | Ivacaftor |
| KI | Konfidenzintervall |
| LABA | Long-acting beta-2-agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum) |
| LS | Least squares |
| max | Maximum |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MID | Minimal Important Difference |
| min | Minimum |
| MMRM | Mixed model repeated measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen) |
| MW | Mittelwert |
| N | Anzahl |

| | |
|---------|---|
| qd | Einmal täglich |
| PT | Preferred Term/s |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled trial/s (andomisierte kontrollierte Studie/n) |
| RR | Relatives Risiko |
| SABA | Short-acting beta-2 agonists (kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum) |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung |
| SEM | Standard error of the measurement |
| SF-12 | Short Form 12 |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse/n |
| SUE | Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se |
| TEZ/IVA | Tezacaftor/Ivacaftor |
| UE | Unerwünschte/s Ereignis/se |
| UNL | Upper limit of normal (Obergrenze des Normalbereichs) |
| VerfO | Verfahrensordnung |

Hintergrund

Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor sind zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zu den Wirkstoffen Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor in seiner Sitzung am 26. Februar 2019 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 20. November 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. März 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) ist eine autosomal-rezessiv vererbare Stoffwechselerkrankung, die durch einen mutationsbedingten Defekt der Chloridkanäle in den apikalen Epithelzellmembranen der Drüsenzellen hervorgerufen wird. Aufgrund der Fehlfunktion der Chloridkanäle weisen die Sekrete der exokrinen Drüsen (u. a. Bronchialsystem, Pankreas, Dünndarm, Schweißdrüsen) eine veränderte Zusammensetzung auf und sind zähflüssig. Dadurch bedingt treten in den betroffenen Organen Funktionsstörungen auf, wobei der Schweregrad abhängig von der Art der Mutation ist. Der zähe Schleim führt in den Bronchien zu chronischem Husten, häufig wiederkehrenden Infekten und Lungenentzündungen. Darüber hinaus treten vermehrt bakterielle Infektionen sowie Schimmelpilzinfektionen auf. Die Funktionsstörungen im Pankreas verursachen u. a. chronische Durchfälle, Verdauungsstörungen und Unterernährung. Säuglinge leiden zum Teil an Darmverschluss und Erbrechen. [9]

Über 2.000 verschiedene Mutationen des für den Chloridkanal kodierenden *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)*-Gens sind bekannt. Je nach Mutation wird entweder die Expression des Ionenkanals unterdrückt oder es werden CFTR-Proteine gebildet, die eine eingeschränkte Funktion oder einen kompletten Funktionsverlust aufweisen. Bei der am häufigsten auftretenden Mutation, der *F508del*-Mutation, handelt es sich um eine Deletion von 3 Nukleotiden, die für die Aminosäure Phenylalanin an Position 508 kodieren. Durch diese Mutation wird ein CFTR-Protein mit fehlendem Phenylalanin-Rest exprimiert. In der Folge wird das Protein nicht korrekt aufgefaltet und nicht bzw. nur in einem geringen Ausmaß an die Oberfläche der apikalen Zellmembran transportiert. [9]

Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor

Tezacaftor ist ein selektiver CFTR-Korrektor, der an die erste membrandurchspannende Domäne des CFTR-Proteins bindet. Tezacaftor verbessert die zelluläre Verarbeitung und den Transport des normalen CFTR-Proteins sowie diverser mutierter CFTR-Formen (einschließlich *F508del*-CFTR) und erhöht dadurch die Menge des CFTR-Proteins an der Zelloberfläche, was zu einem verstärkten Chlorid-Transport *in vitro* führt. Ivacaftor ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der CFTR-Potentioren. Ivacaftor erhöht die CFTR-Kanal-Öffnungswahrscheinlichkeit und steigert dadurch den Chloridtransport durch den Kanal. [5]

Das Kombinationspräparat Tezacaftor/Ivacaftor ist in Kombination mit Ivacaftor 150 mg Tabletten indiziert zur Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine der folgenden Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A* → *G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G* → *A*, *3272-26A* → *G* und *3849+10kbC* → *T*. Eine Filmtablette Tezacaftor/Ivacaftor enthält 100 mg Tezacaftor und 150 mg Ivacaftor. Die empfohlene Dosis besteht aus einer Tablette Tezacaftor/Ivacaftor morgens und einer Tablette Ivacaftor 150 mg abends. [5]

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®, TEZ/IVA) und Ivacaftor (Kalydeco®, IVA) sind Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Gemäß Zulassung lautet das Anwendungsgebiet (AWG) von TEZ/IVA:

Als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die

- homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder
- heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* und *3849+10kbC→T*.

Gleichzeitig mit der Neuzulassung von TEZ/IVA findet eine AWG-Erweiterung für die Monotherapie IVA auf das AWG von TEZ/IVA (s. o.) statt.

Die Nutzenbewertung für das AWG „TEZ/IVA als Kombinationsbehandlung mit IVA 150 mg Tabletten zur Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind“ (AWG A) ist in dem vorliegenden Dokument abgebildet und beinhaltet die Bewertung beider Arzneimittel TEZ/IVA (Neuzulassung) und IVA (AWG-Erweiterung).

Die Bewertung für das AWG „TEZ/IVA als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* und *3849+10kbC→T*“ (AWG B) erfolgt in einem separaten Dokument.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Bezogen auf das AWG A der Patientenpopulation mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen:

Pivotal Studie

- VX14-661-106: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the *F508del*-*CFTR* Mutation.

Supportive Studien

- VX14-661-110: A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the *F508del*-*CFTR* Mutation.

2.3 Berücksichtigte Studien und Liste der verwendeten Quellen

Für das AWG A führt der pU in seinem Dossier den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor plus Best Supportiv Care auf Basis eines indirekten Vergleichs mit Placebo plus Best Supportiv Care als Brückenkomparator. Für den indirekten Vergleich berücksichtigte der pU die Daten der pivotalen TEZ/IVA-Studie VX14-661-106 und der zwei Lumacaftor/Ivacaftor-Studien VX12-809-103 und VX12-809-104. Ergänzend legt der pU die Daten der TEZ/IVA-Beobachtungsstudie VX14-661-110 für die Nutzenbewertung vor.

Aufgrund des Orphan-Drug-Status von TEZ/IVA und IVA erfolgt die Nutzenbewertung nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielmehr wird die pivotale Studie VX14-661-106 herangezogen. Der indirekte Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor, der mit einer geringeren Aussagekraft als die zulassungs begründende randomisiert kontrollierte Studie verbunden ist, wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Beobachtungsstudie VX14-661-110 ist die noch laufende unkontrollierte Extensionsstudie der TEZ/IVA-Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109 und VX14-661-111, in der die Patientinnen und Patienten weiterhin die Kombinationstherapie TEZ/IVA plus IVA erhielten. Die Studie schließt bezogen auf den *F508del*-Mutationsstatus unterschiedliche Populationen ein (homozygote Patientinnen und Patienten aus den Studien VX13-661-103, VX14-661-106 und VX14-661-111 und heterozygote Patientinnen und Patienten aus den Studien VX14-661-107, VX14-661-108 und VX14-661-109). Als primären Endpunkt untersucht die Studie VX14-661-110 die Sicherheit der Kombinationstherapie. Während die Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Ursprungsstudie getrennt dargestellt werden, findet sich dies nicht für die unerwünschten Ereignisse. Da somit die Studie VX14-661-110 für die bewertungsrelevante Population ausschließlich (nicht vergleichende) Aussagen zur Wirksamkeit, aber nicht zur Sicherheit zulässt und die unkontrollierten Daten eine sehr niedrige Aussagekraft besitzen, wird die Studie unter Berücksichtigung der vorliegenden RCT-Daten nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für TEZ/IVA und IVA wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu TEZ/IVA und IVA für das AWG A [27]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie VX14-661-106 sowie Zusatzanalysen für das Dossier [24,25,26]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für TEZ/IVA und IVA basieren auf der Zulassungsstudie VX14-661-106 (nachfolgend Studie 106 genannt). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1–2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie 106

| Charakteristikum | Beschreibung |
|-------------------|--|
| Design | <p>Die Studie 106 ist eine randomisiert kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von TEZ/IVA in Kombination mit IVA im Vergleich zu Placebo in der Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation des <i>CFTR</i>-Gens sind.</p> <p>Das primäre Zielkriterium der Studie war die absolute Veränderung im prozentuellen Anteil des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens nach 24-wöchiger Behandlung.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 18 Jahre versus ≥ 18 Jahre) • Geschlecht (männlich versus weiblich) • FEV1 zum Screening (< 70 % versus ≥ 70 % des Normwerts). <p>Die Studie beinhaltet eine 4-wöchige Screening-Periode, eine 24-wöchige Behandlungsperiode sowie ein 4-wöchiges Sicherheits-Follow-up. Nach Abschluss der Behandlungsperiode konnten die Patientinnen und Patienten in eine Extensionsstudie eingeschlossen werden; in diesem Fall war die Sicherheitsnachbeobachtung nicht notwendig.</p> <p>Die Studie 106 ist abgeschlossen.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre • Homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen; der Genotyp muss im Rahmen des Screenings bestätigt werden. • Bestätigte CF-Diagnose, definiert als: Schweißchlorid ≥ 60 mmol/l mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchlorid-Tests während des Screenings) • FEV1 ≥ 40 % und ≤ 90 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße (entsprechend der Gleichungen von Wang et al. oder Hankinson et al.) zum Zeitpunkt des Screenings • Stabile CF-Erkrankung gemäß Studienarztbeurteilung • Bereitschaft, bis Woche 24 oder ggfs. bis zur Safety-Follow-up-Visite auf einem stabilen CF-Medikamenten-Regime zu bleiben. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangene Komorbiditäten, die nach Ermessen des ärztlichen Studienpersonals die Studienergebnisse beeinflussen können oder ein zusätzliches Risiko für Patientinnen und Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation bergen. Zum Beispiel: <ul style="list-style-type: none"> ○ vorausgegangene Leberzirrhose mit portaler Hypertonie und/oder Risikofaktoren für Torsade de Pointes (z. B. QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Herzversagen, Linksherzhypertrophie, Bradykardie, Herzinfarkt, Myokardiopathie, Arrhythmie (Vorhoffarrhythmie oder Kammerarrhythmie), Fettleibigkeit, akute neurologische Ereignisse (Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma und autonome Neuropathie) • Alle folgenden beim Screening gemessenen Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin < 10 g/dl ○ Abnormale Leberfunktion, definiert als mindestens 2 der folgenden Werte: |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|---|
| | <p>AST $\geq 3 \times$ ULN, ALT $\geq 3 \times$ ULN, GGT $\geq 3 \times$ ULN, alkalische Phosphatase $\geq 3 \times$ ULN oder Gesamt-Bilirubin $\geq 2 \times$ ULN</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Abnormale Leberfunktion, definiert als jede Erhöhung von $\geq 5 \times$ ULN bei AST oder ALT ○ Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate von <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 50 ml/min/1,73 m² (berechnet mittels Formel für Ernährungsmodifikation bei Nierenerkrankung) für Personen ≥ 18 Jahren und ▪ ≤ 45 ml/min/1,73 m² (berechnet anhand Counahan-Barrat-Gleichung) für Personen zwischen 12 und 17 Jahren • Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege oder pulmonale Exazerbation oder Veränderungen in der Therapie (Antibiotika eingeschlossen) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 (erste Dosisgabe der Studie) • 12-Kanal-EKG mit einem QTc-Wert von > 450 ms im Screening • Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation • Vorausgegangene/r oder bestehende/r Katarakt, Linsentrübung, Y-Naht oder lamellenartige Ringe, der/die als klinisch signifikant während der ophthalmologischen Untersuchung im Rahmen des Screenings beurteilt wurde • Vorausgegangener Alkohol- oder Drogenmissbrauch im vergangenen Jahr • Teilnahme oder vorhergegangene Teilnahme an Arzneimittelstudien innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening <ul style="list-style-type: none"> ○ Personen, die in den Lumacaftor/Ivacaftor-Studien VX12-809-104 und VX12-809-105 teilgenommen haben oder basierend auf einer ärztlichen Verordnung oder im Rahmen eines frühen oder erweiterten Zugangs mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden (unabhängig von der Dauer der Behandlung), wurden ausgeschlossen. ○ Eine Auswaschphase von 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Arzneimittelstudie oder 30 Tage, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, musste vor dem Screening vergangen sein. ○ Teilnahme an einer nicht-interventionellen Studie war erlaubt. • Verwendung von nicht erlaubten Medikationen oder Lebensmitteln innerhalb des festgelegten Zeitfensters vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Kolonisation mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z. B. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia dolosa</i> und <i>Mycobacterium abscessus</i>). |
| Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten | Interventionsarm: TEZ 100 mg / IVA 150 mg plus IVA 150 mg <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Patientinnen und Patienten: N = 251 Kontrollarm: Placebo <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Patientinnen und Patienten: N = 259 |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | Ort 91 Zentren in 12 Ländern (USA, Frankreich, Deutschland, Italien, Schweiz, Spanien, England, Kanada, Irland, Dänemark, Niederlande und Schweden) Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patientin/Patient: 30.01.2015 • Letzte Visite letzte/r Patientin/Patient: 20.01.2017 |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|--|---|
| Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll | <p>Primärer Endpunkt Absolute Veränderung im Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekunden- volumens (FEV1%) zu Woche 24</p> <p>Sekundäre Endpunkte * = zentrale sekundäre EP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Veränderung im FEV1% zu Woche 24 * • Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen * • Absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 * • Absolute Veränderung in der CFQ-R-Domäne Atmungssystem¹⁾ zu Woche 24 * • Sicherheitsbewertung basierend auf UE, klinischen Laborparametern, ECG, Vitalparametern, Puls, Oximetrie, Spirometrie • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen • Absolute Veränderung des Schweißchlorids zu Woche 24 • Absolute Veränderung des BMI-z-Score zu Woche 24 (bei Personen < 20 Jahre zum Screening) • Absolute Veränderung des Körpergewichts zu Woche 24 • Pharmakokinetik <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung im Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary Severity-Score zu Woche 24 • Absolute Veränderung in der Dauer der körperlichen Aktivitäten während des Tages zu Woche 24 • Absolute Veränderung in der Schlafdauer und Schlafqualität während der Nacht zu Woche 24 • Absolute Veränderung im Pittsburgh Sleep Quality Index zu Woche 24 • Absolute Veränderung in den SF-12-Komponenten-Scores (physische Gesundheit, psychische Gesundheit) zu Woche 12 und 24 • Absolute Veränderung in den Entzündungsmediatoren zu Woche 24 • Absolute Veränderung in der Sputum-Mikrobiologie zu Woche 24 • Absolute Veränderung im immunoreaktiven Trypsinogen im Serum <p><u>Zusätzliche Auswertung gemäß SAP im Studienbericht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung ≥ 4 Punkte in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R¹⁾ • Absolute Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R¹⁾ • Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation • i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation • Hospitalisierung oder i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation • Veränderungen in den z-Scores des BMI, Gewicht und Größe in der Altersklasse < 20 Jahre |
| Subgruppenanalysen | <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden im SAP definiert:</p> <p><u>Für den primären Endpunkt und UE (PT und SOC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) • FEV1% (< 40 vs. 40 bis < 70 vs. ≥ 70) • Geschlecht • Region (Nordamerika vs. Europa) |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|------------------|---|
| | <p><u>Zusätzlich für den primären Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung inhalativer Antibiotika zu Baseline (ja vs. nein) • Verwendung inhalativer Bronchodilatoren zu Baseline (ja vs. nein) • Verwendung inhalativer hypertonen Kochsalzlösung zu Baseline (ja vs. nein) • Verwendung inhalativer Kortikosteroide zu Baseline (ja vs. nein) • Verwendung von Azithromycin zu Baseline (ja vs. nein) • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> zu Baseline (positiv vs. negativ) |

¹⁾ Basierend auf Selbsteinschätzung

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body mass index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV1%: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; GGT: Gamma-Glutamyl-Transpeptidase; IVA: Ivacaftor; PT: Preferred Term/s; SAP: statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse/n; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; ULN: Obergrenze des Normalbereichs

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen in Studie 106

| Intervention | Kontrolle |
|--|--|
| TEZ 100 mg / IVA 150 mg qd plus IVA 150 mg qd | TEZ/IVA-Placebo qd plus IVA-Placebo qd |
| <p>Die Studienmedikation wurde in Form von Tabletten oral über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen verabreicht. Das Kombinationspräparat wurde morgens und das Monopräparat in einem Abstand von 12 h abends eingenommen. In jedem Behandlungsarm wurde die gleiche Anzahl an Tabletten pro Tag verabreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Einnahme erfolgte innerhalb von 30 min nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit. • Im Falle einer vergessenen Dosis sollte diese nur innerhalb von 6 h nachgeholt werden, ansonsten Fortführung der Therapie mit der nächsten geplanten Dosis. • Veränderungen in der Dosierung waren nicht erlaubt, das ärztliche Studienpersonal konnte jedoch die Behandlung unterbrechen oder beenden.¹⁾ | |
| <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Folgende Medikationen und Lebensmittel waren während der Studie bis zur Beendigung des Safety-Follow-up nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ab 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestimmte Obstsorten und Obstsaften (z. B. Grapefruit) ○ Moderate und starke CYP3A-Induktoren ○ Starke CYP3A-Inhibitoren • ab 30 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> ○ CFTR-Modulatoren (z. B. Ivacaftor) | |
| <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Die Begleitmedikation wurde bei jeder Visite ab 28 Tage vor der Screeningperiode bis zum Safety-Follow-up erfasst. Patientinnen und Patienten sollten eine stabile Begleitmedikation ab 28 Tage vor Beginn der Studienmedikation bis zur Safety-Follow-up-Visite beibehalten. Als stabile Medikation wurde ein Medikamentenregime definiert, dem Patientinnen und Patienten seit mindestens 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation folgten. Patientinnen und Patienten durften keine Langzeittherapie mit einem neuen Medikament zwischen 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation und der Safety-Follow-up-Visite beginnen, es sei denn, diese wurde mit dem medizinischen Monitor diskutiert und genehmigt. Die Kriterien für ein stabiles CF-Medikamentenregime waren wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine bestehende Therapie mit täglich inhaliertem Tobramycin oder einem anderen chronisch inhalierten Antibiotika sollte während der Studie beibehalten werden. • Eine bestehende Therapie mit zyklischen, inhalativen Antibiotika oder eine bestehende Therapie mit monatlichem Wechsel zwischen zwei verschiedenen Antibiotika sollte im bisherigen Rhythmus beibehalten werden. Der Zeitpunkt der ersten Dosis des Studienmedikaments sollte so eng wie möglich mit dem ersten Tag des nächsten Antibiotika-Zyklus abgestimmt sein. | |

| Intervention | Kontrolle |
|--|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Der Gebrauch von Prednison konnte bis zu 10 mg/Tag (chronisch) oder Prednison 60 mg qd für bis zu 5 Tage ohne vorherige Genehmigung erfolgen. • Informationen über den Einsatz von Bronchodilatoren während der Studie werden gesammelt und dokumentiert. • Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, sollte während der Studie mit Vorsicht erfolgen. | |

¹⁾ Die Verabreichung der Studienmedikation musste sofort unterbrochen und der medizinische Monitor benachrichtigt werden, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- ALT oder AST > 8 × ULN
- ALT oder AST > 5 × ULN für mehr als 2 Wochen
- ALT oder AST > 3 × ULN mit Gesamtbilirubin > 2 × ULN und/oder klinische Gelbsucht

Für den Fall, dass keine überzeugende alternative Ätiologie (z. B. Acetaminophenverwendung, virale Hepatitis oder Alkoholkonsum) für die erhöhten Transaminase-Werte identifiziert wurde, musste die Behandlung dauerhaft eingestellt werden, wenn wiederholte Tests innerhalb von 48 bis 72 Stunden das initiale Testergebnis bestätigten.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CYP: Cytochrom P450; IVA: Ivacaftor; qd: einmal täglich; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; ULN: Obergrenze des Normalbereichs

Protokolländerungen

Das Originalprotokoll (Version 1.0) vom 14. November 2014 wurde dreimal geändert, dabei wurde Version 2.0 zwei Monate nach Einschluss der/s ersten Patientin/Patienten (30. Januar 2015) erstellt.

Tabelle 3: Protokolländerungen

| Protokollversion | Wesentliche Änderungen |
|-------------------------------|--|
| Version 2.0 vom 26. März 2015 | <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Erhebung des CFQ-R an Woche 8 und 16 und zur Safety- Follow-up-Visite • Klarstellung: Safety-Follow-up-Visite ist nicht notwendig bei Teilnahme an der Extensionsstudie innerhalb von 28 Tagen nach Einnahme der letzten Studiendosierung |
| Version 3.0 vom 8. Juni 2015 | <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung spirometrischer und ophthalmologischer Untersuchungen nach Dosisverabreichung in der Altersklasse < 18 Jahre • Überarbeitung der Liste nicht erlaubter Medikamente hinsichtlich verfügbarer CFTR-Modulatoren inklusive Ivacaftor; keine Anwendung ab 30 Tage vor dem Screening erlaubt • Ergänzung einer Anweisung zum Vorenthalten von Bronchodilatoren für den Fall, dass mehr als eine Spirometrieuntersuchung bei der Visite notwendig ist • Ergänzung von Kriterien zum Fortführen der Studienmedikation, wenn eine Linseneintrübung oder ein Katarakt während der Studie diagnostiziert wird • Ergänzung einer Beschreibung der Analysemethoden für spirometrische Untersuchungen nach Dosisverabreichung |
| Version 4.0 vom 6. Mai 2016 | <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des Kriteriums zum Ausschluss von Personen, die die pivotale Studie zu Lumacaftor/Ivacaftor abbrechen: Personen, die bereits mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, wurden von der Studie 106 ausgeschlossen. |

Der pU macht keine Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten sich zu den jeweiligen Zeitpunkten der Protokolländerungen bereits in der Studie befanden. Damit ist offen, welchen Einfluss die Änderungen auf die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse haben.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen zu den Endpunkten FEV1% und CFQ-R durchgeführt.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 4: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie 106

| Endpunkt | Kategorie | Durch den pU als patientenrelevant bewertet | In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet |
|---|----------------|---|---|
| Anzahl der Todesfälle | Mortalität | ja | ja |
| FEV1% | Morbidität | ja | nein ¹⁾ |
| Body Mass Index | | ja | ja |
| Pulmonale Exazerbationen | | ja | ja |
| Domäne Atmungssystem des CFQ-R ²⁾ | | ja | ja |
| Nicht-respirator. Domänen des CFQ-R ³⁾ | Lebensqualität | ja | ja |
| CFQ-R für Eltern/Betreuungsperson ³⁾ | | ja | ja |
| Unerwünschte Ereignisse | Sicherheit | ja | ja ⁴⁾ |

¹⁾ Der primäre Endpunkt absolute Veränderung im FEV1% wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

²⁾ Zuordnung zur Kategorie Lebensqualität durch den pU

³⁾ Die Symptomdomänen Gewichtsprobleme und gastrointestinale Symptome werden ebenso wie die Domäne Atmungssystem in der Nutzenbewertung zur Kategorie Morbidität zugeordnet

⁴⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised-Fragebogen; FEV1%: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abweichend von der Einschätzung des pU werden die anhand des FEV1% abgeleiteten Endpunkte (absolute Veränderung und relative Veränderung im FEV1%, FEV1%-Responderanalysen) in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Die absolute Veränderung des FEV1% als primärer Endpunkt der Studie 106 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Die Diskussion der Patientenrelevanz des FEV1 findet in Tabelle 6 statt.

In der Studie 106 wurden weitere als patientenrelevant erachtete Endpunkte (z. B. SF-12, Schlafqualität; siehe weitere Endpunkte in Tabelle 1) erhoben. Auswertungen zu diesen Endpunkten wurden nicht vorgenommen, sodass diese Endpunkte nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden können.

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 5–8.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

| Endpunktkategorie Mortalität | |
|------------------------------|--|
| Endpunkt | Todesfälle |
| Operationalisierung | Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen beruhen auf dem Safety Set. |
| Bewertung | <p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Anzahl der Todesfälle ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).</p> |

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

| Endpunktkategorie Morbidität | |
|------------------------------|--|
| Endpunkt | Spirometrie (FEV1%) |
| Operationalisierung | <p>Die Lungenfunktion wurde anhand des FEV1% (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent) beschrieben. Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens FEV1 erfolgte laut Studienprotokoll gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society/European Respiratory Society [15]. Zu Baseline und in der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation und vor der Bronchodilatation durchgeführt werden.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als eine spirometrische Untersuchung bei Patientinnen und Patienten, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Anwendung ihres kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als 4 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und • die Anwendung ihrer langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und • die Anwendung ihrer einmal täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten. <p>Falls eine Patientin oder ein Patient die Anwendung der Bronchodilatoren nicht entsprechend ausgesetzt hat, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls die spirometrische Untersuchung an Tag 1 vor Bronchodilatation stattfand, der Patient oder die Patientin aber an einer der nachfolgenden Visiten die Anwendung der Bronchodilatoren nicht ausgesetzt hat, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, die Visite wurde nicht verschoben. |

| Endpunktkategorie Morbidität | |
|-------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Falls die Patientin oder der Patient an Tag 1 die Anwendung der Bronchodilatoren nicht ausgesetzt hat, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Spirometrische Erhebungen, die nach Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 und Tag 15 erfolgten (bei Personen < 18 Jahre), sollten vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Falls die Spirometrie an Tag 1 und/oder Tag 15 nach der Bronchodilatation durchgeführt wurde, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden-Spirometrie ausgesetzt werden. • Dokumentation der Spirometrie als vor oder nach Bronchodilatation <p>Alle Studienzentren wurden mit Spirometern ausgestattet, die für alle Untersuchungen während der Studie verwendet werden sollten. Die Spirometrie-Daten wurden an einen zentralen Dienst zur Qualitätskontrolle übertragen.</p> <p>Die Studienteilnehmenden bzw. ihre Eltern/Betreuungspersonen sollten während der jeweiligen Behandlungsperiode (Tag 1 bis Woche 24) nicht über ihre Spirometrie-Ergebnisse informiert werden, unabhängig davon, ob die Person die Behandlung vorzeitig abbrach.</p> <p>Die Ermittlung der für Alter, Geschlecht und Größe standardisierten FEV1-Werte (Normwerte) basierte auf der Hankinson-Gleichung [7] für Männer ≥ 18 Jahre bzw. Frauen ≥ 16 Jahre sowie auf der Wang-Gleichung [28] für 12- bis 17-jährige Jungen und 12- bis 15-jährige Mädchen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Tag 1 (Baseline), Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 24 bzw. Early-Treatment-Termination-Visite • Safety-Follow-up-Visite (28 Tage nach letzter Dosis) <p>Auswertstrategie</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.</p> <p><u>Im Dossier wurden die Ergebnisse zu FEV1% wie folgt dargestellt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung im FEV1% zu Woche 24 • Relative Veränderung im FEV1% zu Woche 24 • Responderanalysen der absoluten Veränderung im FEV1% zu Woche 24 mit folgenden Schwellenwerten <ul style="list-style-type: none"> ○ < 3 % vs. ≥ 3 % ○ < 5 % vs. ≥ 5 % ○ < 10 % vs. ≥ 10 % |
| Bewertung | <p>Operationalisierung</p> <p>Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Die Erhebung des FEV1% erfolgte anhand standardisierter Kriterien.</p> <p>Der pU führt FEV1% sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogatparameter für Mortalität auf. Er argumentiert, dass eine verringerte Lungenfunktion als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege beschreibt und bezieht sich dabei auf die Leitlinie der EMA [3] von 2009 zur klinischen Entwicklung und Bewertung von Arzneimitteln bei CF, in der FEV1% als primärer Endpunkt empfohlen wird. Bezüglich der Einschätzung als Surrogat für Mortalität weist der pU auf einen HTA-Bericht des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und</p> |

| Endpunktkategorie Morbidität | |
|-------------------------------------|--|
| | <p>Information [14], auf die Stellungnahme des BfArM zu einer G-BA-Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor [1] und auf verschiedene Untersuchungen zur Korrelation zwischen FEV1 und Überleben bzw. zur prognostischen Rolle von FEV1 hin [2,8,10,11,13,21]. Bei den zitierten Untersuchungen zum Nachweis der Validität des FEV1% als Surrogatendpunkt handelt es sich hauptsächlich um Kohortenstudien, prognostische Modellierungen oder klinische Studien, in denen FEV1% als Endpunkt gewählt wurde. Diese Untersuchungen beschreiben die prädiktiven Eigenschaften des FEV1%, sind aber nicht geeignet, die Validität des FEV1% als Surrogat für Mortalität zu belegen.</p> <p>Informationen zur MID bei Patientinnen und Patienten mit CF wurden nicht vorgelegt und die Auswahl der benutzten Schwellenwerte für die Responderanalysen nicht begründet.</p> <p>Zusammenfassend wird der Endpunkt FEV1% als nicht patientenrelevant bewertet. Obwohl FEV1% mit einer besonderen diagnostischen und prognostischen Bedeutung bei CF einhergeht, wird anhand dieses spirometrischen Parameters die von den Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik nicht direkt abbildet. Es liegen keine Daten vor, die die Validität des FEV1% als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte belegen. Da es sich bei der absoluten Veränderung im FEV1% um den primären Endpunkt der Studie handelt, werden die Ergebnisse ergänzend unter der Kategorie Morbidität dargestellt.</p> |
| Endpunkt | Body Mass Index (BMI) |
| Operationalisierung | <p>Zur Beschreibung des Entwicklungszustandes der Patienten und Patientinnen wurde in der Studie 106 der BMI als Quotient von Körpergewicht [kg] und Körpergröße [m] zum Quadrat verwendet.</p> <p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation (ohne Schuhe), wobei die Körpergröße während der Behandlungsperiode und des Sicherheits-Follow-up nur bei Personen ≤ 21 Jahre erhoben wurde.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings wurden zusätzlich z-Scores ermittelt, welche die Anzahl der Standardabweichungen eines jeden Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten widerspiegeln. Die Vergleichsdaten der z-Scores basieren auf einer repräsentativen Stichprobe gesunder Kinder in den USA (= Wachstumscharts des Centers for Disease Control [12]) und sind nicht spezifisch für Personen mit besonderen Behandlungsanforderungen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Tag 1 (Baseline), Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 24 bzw. Early-Treatment-Termination-Visite • Safety-Follow-up-Visite (28 Tage nach letzter Dosis) <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set. Die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline werden als Mittelwertsdifferenzen zwischen den Gruppen berichtet. Zusätzlich wird Hedges g als Schätzer für die Effektstärke dargestellt, um die Beurteilung der klinischen Relevanz eines Unterschiedes zu ermöglichen.</p> |
| Bewertung | <p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> |

| Endpunktkategorie Morbidität | |
|-------------------------------------|---|
| | <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Die Erhebung des Körpergewichts und der Körperhöhe erfolgte nach standardisierten Kriterien.</p> <p>Eine Normalisierung des Körpergewichts kann, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit charakteristischem krankheitsbedingtem Untergewicht, als patientenrelevant eingeschätzt werden. Ebenso kann die Verhinderung von krankheitsbedingtem Untergewicht bei normalgewichtigen CF-Patientinnen und -Patienten als patientenrelevant eingeschätzt werden. Daher wird der BMI in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.</p> <p>Neben der Kategorisierung des BMI als Morbiditätsendpunkt diskutiert der pU den BMI als Surrogat für den Endpunkt Mortalität und verweist auf eine Untersuchung von Sharma et al. (2001) zur prädiktiven Eigenschaft des BMI für Mortalität [23]. Diese Kohortenstudie ist nicht geeignet, um die Validität des BMI als Surrogat für Mortalität zu belegen. Der BMI wird als Morbiditätsendpunkt zur Beschreibung des Ernährungszustandes berücksichtigt.</p> <p>Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, sind bei Kindern und Jugendlichen sinnvoll und gegenüber rohen Werten bevorzugt heranzuziehen. Für die Nutzenbewertung wurde neben den im Dossier präsentierten Angaben zur Veränderung im BMI daher der BMI-z-Score bei Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren berücksichtigt. Die ermittelten z-Scores basieren auf einer Stichprobe gesunder Menschen aus den USA. Länderspezifische z-Scores liegen nicht vor.</p> <p>Angaben zur individuellen klinischen Relevanzschwelle liegen nicht vor. Bei statistisch signifikanten Unterschieden der Mittelwertsdifferenzen zwischen den Gruppen wird Hedges g in der Nutzenbewertung zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effektes herangezogen.</p> |
| Endpunkt | Pulmonale Exazerbationen |
| Operationalisierung | <p>Pulmonale Exazerbationen wurden gemäß Studienprotokoll definiert als das Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptysis (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38 °C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>Im Falle einer Exazerbation sollte die Studienmedikation nicht abgesetzt werden, außer dies wäre nach Ansicht des klinischen Studienpersonals im besten Interesse der Patientin bzw. des Patienten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu jeder Studienvisite: Tag 1 (Baseline), Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 24 bzw. Early-Treatment-Termination-Visite |

| Endpunktkategorie Morbidität | |
|-------------------------------------|---|
| | <p>Auswertstrategie Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set.</p> <p><u>Im Dossier wurden die Ergebnisse zu Exazerbationen wie folgt dargestellt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen (Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis; Zeit bis zum ersten Ereignis) • Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis; Zeit bis zum ersten Ereignis) • i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis; Zeit bis zum ersten Ereignis) |
| Bewertung | <p>Operationalisierung Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben. Der pU legt dar, dass derzeit keine einheitlichen Definitionen für pulmonale Exazerbationen existieren und verweist hinsichtlich der Auswahl der Symptome, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie erforderlich machten, auf vorherige klinische Studien, in denen eine analoge Operationalisierung gewählt wurde.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung der Exazerbationen erfolgte anhand a priori definierter Kriterien. Das Auftreten einer pulmonalen Exazerbation ist ein patientenrelevantes Ereignis. Hospitalisierungen stellen einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Eine Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation kann als Ausdruck eines schweren Exazerbationsereignisses interpretiert werden. Die i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation lässt hingegen keine weiteren patientenrelevanten Aussagen (z. B. Aussagen über schwere Exazerbationen) zu, da die Art der Antibiotikaapplikation vorrangig vom Erregerspektrum und nicht dem Schweregrad abhängig ist.</p> <p>Zusammenfassend werden in der Nutzenbewertung die Endpunkte pulmonale Exazerbation und Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation, nicht jedoch die i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation berücksichtigt.</p> |

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

| Endpunktkategorie Lebensqualität | |
|---|--|
| Endpunkt | Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) |
| Operationalisierung | <p>Der Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF. Folgende Fragenbogenversionen wurden in der Studie 106 eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Version für Jugendliche ab 14 Jahren oder Erwachsene (Selbsteinschätzung, 12 Domänen) • Kinderversion bei Kindern zwischen 12 und 13 Jahren zu Baseline (Selbsteinschätzung; 8 Domänen) • Eltern- bzw. Betreuerversion bei Kindern zwischen 12 und 13 Jahren zu Baseline (Fremdeinschätzung; 11 Domänen) <p><i>Der CFQ-R umfasst folgende Domänen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Domänen zur Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ körperliches Wohlbefinden ○ Rollenfunktion # * ○ Vitalität # |

| Endpunktkategorie Lebensqualität | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Gefühlslage ○ soziale Einschränkungen * ○ Körperbild ○ Essstörungen ○ Therapiebelastung ○ subjektive Gesundheitseinschätzung # ● 3 Domänen zur Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ○ respiratorische Symptome ○ Gewichtsprobleme # ○ gastrointestinale Symptome <p># nicht in der Kinderversion * nicht in der Elternversion, zusätzliche Domäne in der Elternversion: Schulaktivitäten</p> <p>Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der letzten 2 Wochen. Die Ausprägung wird auf einer vierstufigen Skala erfasst. Für jede Domäne ist jeweils ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik.</p> <p>Die Reihenfolge des Ausfüllens der Patientenfragebögen während der Studienvsiste war wie folgt festgelegt: 1. CFQ-R, 2. CF Respiratory Symptom Diary, 3. SF-12 und 4. Pittsburgh Sleep Quality Index. Die Fragebögen mussten vor Beginn jeglicher für die in der Visite angesetzten Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tag 1, Woche 4, 8, 16 und 24 bzw. Early-Treatment-Termination-Visite ● Safety-Follow-up-Visite <p>Auswertstrategie</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set.</p> <p>Für die Auswertung der Selbsteinschätzung wurden die Ergebnisse der CFQ-R-Versionen für Kinder und Jugendliche/Erwachsene gepoolt. Die Auswertungen der Fremdeinschätzung anhand der Eltern- bzw. Betreuerversion erfolgten separat.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Veränderung in der Punktzahl der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 24 ● Responderanalyse für die Domäne Atmungssystem (Response = Verbesserung um mindestens 4 Punkte) ● Veränderung in der Punktzahl der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 24 ● Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuungsperson zu Woche 24 <p>Der pU hat für die Analysen der kontinuierlichen Variablen Hedges g berechnet, um die klinische Relevanz der Veränderungen einschätzen zu können.</p> |
| Bewertung | <p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Der pU führt aus, dass es sich bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R um ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF handelt, das häufig in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt wird. Der pU verweist auf verschiedene Publikationen zu diesem Instrument [6,16,17,18,19]. Der Einschätzung des pU bezüglich der Validität des CFQ-R kann gefolgt werden. Der CFQ-R weist eine gute Reliabilität auf (Cronbachs alpha: 0,60–0,94 [Ausnahme</p> |

Endpunktkategorie Lebensqualität

Therapiebelastung bei der Kinderversion: 0,44]; Test-Retest: $r = 0,45-0,90$) [16,18]. Die konvergente und diskriminante Validität wurde anhand des SF-36 nachgewiesen [18]. Die Kinderversion und die Elternversion des Fragebogens wurden auch für Patientinnen und Patienten in Deutschland validiert [22].

Schwellenwert/MID

Die Responderschwelle von 4 Punkten in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R stützt sich auf eine Studie von Quittner et al. [20], bei der anhand einer ankerbasierten Methode und zwei verteilungsbasierten Methoden (0,5 SD und 1 Standard error of the measurement [SEM]) die MID in zwei CF-Populationen untersucht wurde. Als Anker wurde dabei ein Global rating of change questionnaire (GRCQ) verwendet. Der GRCQ ist eine visuelle Analogskala (-7 [verschlechtert] bis +7 [verbessert]) zur Erfassung der Veränderung von Symptomen innerhalb der letzten 2 Wochen. Die Stärke der Veränderung wurde kategorisiert in keine Veränderung (0–1,0 Punkte), geringe Veränderung (> 1,0–3,0 Punkte), moderate Veränderung (> 3,0–5,0 Punkte) und große Veränderung (> 5,0–7,0 Punkte), wobei die Richtung der Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) nicht berücksichtigt wurde. Die zugrunde liegenden Daten für die hier relevante Studienpopulation stammen aus einer offenen Studie zur Therapie mit inhalativem Tobramycin über einen Zeitraum von 28 Tagen bei CF-Patientinnen und -Patienten ≥ 6 Jahre mit chronischer *P. aeruginosa*-Atemwegsinfektion und stabiler Symptomatik ($n = 140$, davon 14 Kinder im Alter von 6–13 Jahren). Für die Domäne Atmungssystem wurden anhand der drei Verfahren folgende MID für die CF-Population mit stabiler Symptomatik abgeleitet [20]:

- Ankerbasiert anhand der Daten von Patientinnen und Patienten, die eine geringe Veränderung im GRCQ berichteten ($n = 40$ [davon 1 Kind im Alter von 6–13 Jahren]: 4,0 Punkte
- Verteilungsbasiert: 6,2 Punkte (0,5 SD basierend auf 96 Patientinnen und Patienten [davon 12 Kinder zwischen 6–13 Jahren]) bzw. 6,1 Punkte (1 SEM basierend auf den Daten von 109 Patientinnen und Patienten [davon 12 Kinder zwischen 6–13 Jahren])

Durch Triangulation leiteten die Autoren als MID 4,0 Punkte für die CF-Population mit stabiler Erkrankung ab.

Einschränkend muss beachtet werden, dass die Ableitung der MID von 4 Punkten hauptsächlich auf Daten von Patientinnen und Patienten mit CF und chronischen *P. aeruginosa*-Atemwegsinfektionen in der Altersklasse ≥ 14 Jahre basiert. Für die Population ohne Infektion liegen keine Untersuchungen vor. Ebenso ist für Kinder der Altersklasse 12–13 Jahre die Datenlage zur klinischen Relevanz eines Unterschiedes in der Domäne Atmungssystem sehr limitiert.

Für die nicht-respiratorischen Domänen liegen keine Informationen zur MID vor.

Bei statistisch signifikanten Unterschieden der Mittelwertsdifferenzen zwischen den Gruppen wird Hedges g in der Nutzenbewertung zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effektes herangezogen.

Der CFQ-R wird als patientenrelevanter Endpunkt bewertet. Da die Selbsteinschätzung gegenüber der Fremdeinschätzung priorisiert wird, werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse der Fremdbeurteilung nur ergänzend dargestellt. Mit Ausnahme der Symptomdomänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme und gastrointestinale Symptome, die der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet werden, werden die CFQ-R-Domänen in der Kategorie Lebensqualität berücksichtigt.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

| Endpunktkategorie Sicherheit | |
|------------------------------|--|
| Endpunkt | Unerwünschte Ereignisse |
| Operationalisierung | <p>Als ein unerwünschtes Ereignis (UE) war jedes unerwünschte medizinische Ereignis während der Studie definiert; das Ereignis musste dazu nicht in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Dazu gehörte jedes neu eintretende Ereignis oder jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung (z. B. Erhöhung ihrer Schwere oder Häufigkeit) nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</p> <p>Die im Studienbericht dargestellten Sicherheitsanalysen beziehen sich auf die Treatment-emergent-Periode und umfassen die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zur Safety-Follow-up-Visite oder bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments für Personen ohne Safety-Follow-up-Visite oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie für Personen, die an der Extensionsstudie teilnahmen, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Im Dossier, Modul 4 wurde im Gegensatz dazu angegeben, dass sich die Analysen auf UE beziehen, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurden.</p> <p>UE wurden gemäß MedDRA, Version 19.1 nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert.</p> <p><u>Definition schwerwiegender UE (SUE):</u> Ein SUE wurde definiert als ein UE, für das mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tödlich (Tod, unabhängig von Ursache oder Zeitpunkt des Auftretens und bei dem der Verdacht besteht, dass es sich um eine verzögerte Toxizität aufgrund der Verabreichung des Studienmedikaments handelt) • Lebensbedrohlich, sodass eine Patientin oder ein Patient unmittelbar vom Tod zum Zeitpunkt des Auftretens bedroht war • Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes • Anhaltende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität (definiert als eine wesentliche Störung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen) • Angeborene Anomalie oder Geburtsfehler • Wichtiges medizinisches Ereignis, das nach Ermessen des klinischen Studienpersonals eine Person gefährdet oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. <p>Ein vor Studienbeginn geplanter Krankenhausaufenthalt wurde ebenso wie ein Krankenhausaufenthalt, der eindeutig nicht mit UE verbunden war (z. B. Krankenhausaufenthalt zum Zwecke der Kurzzeitpflege), nicht als SUE dokumentiert.</p> <p><u>Schweregradeinteilung der UE:</u> Der Schweregrad der UE und SUE wurde vom klinischen Studienpersonal anhand der Kriterien der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 bestimmt. UE des CTCAE-Grades 4 und 5 wurden als „lebensbedrohlich“ dokumentiert. Zur Beurteilung des Schweregrades der UE bei Kindern wurden entsprechende pädiatrische Referenzmaße für Laborparameter herangezogen. Für UE, die nicht in der CTCAE-Systematik geführt sind, wurde der Schweregrad anhand folgender Kriterien bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild (Grad 1): Leichte Beschwerden und keine Beeinträchtigung der regelmäßigen Aktivitäten |

| Endpunktkategorie Sicherheit | |
|-------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Mäßig (Grad 2): Mäßige Beschwerden und wesentliche Beeinträchtigung der regelmäßigen Aktivitäten • Schwer (Stufe 3): Erhebliche Beschwerden und Verhinderung regelmäßiger Aktivitäten • Lebensbedrohlich (Grad 4): Jedes UE, das die Person nach Ansicht des klinischen Studienpersonals unmittelbarer Todesgefahr aussetzt. <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <p>Im Protokoll wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Für das Dossier wurden folgende UE von besonderem Interesse definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektiöse pulmonale Exazerbation • Husten • Hämoptysis • Vermehrter Auswurf • Atemnot • Übelkeit • Kopfschmerzen <p>Gemäß SAP wurden folgende PT zum UE „erhöhte Transaminasen“ zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alanin-Aminotransferase anormal, • Alanin-Aminotransferase erhöht, • Aspartat-Aminotransferase anormal, • Aspartat-Aminotransferase erhöht, • Transaminasen anormal, • Transaminasen erhöht, • Leberfunktionstest anormal, • Leberfunktionstest erhöht, • Hypertransaminämie, • Hepatisches Enzym anormal, • Hepatisches Enzym erhöht. <p>Im Studienbericht wurden als UE von besonderem Interesse „ALT oder AST > 5 x ULN“ und „ALT oder AST > 3 x ULN mit Gesamtbilirubin > 2 x ULN“ genannt. Zudem wurden gemäß SAP folgende PT als UE „respiratorische Symptome und Ereignisse“ ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unwohlsein in der Brust, • Atemnot, • Anormale Atmung, • Asthma, • Bronchiale Hyperreaktivität, • Bronchospasmus, • Giemen. <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Alle Studienteilnehmenden wurden anhand offener Fragen über das Auftreten von UE bei jeder Studienvisite befragt.</p> <p>Auswertstrategie</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.</p> <p><u>Für das Dossier wurden die UE wie folgt ausgewertet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate an UE • Gesamtrate an SUE • Gesamtrate an UE, die zum Therapieabbruch führten |

| Endpunktkategorie Sicherheit | |
|-------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektiöse pulmonale Exazerbation ○ Husten ○ Hämoptysis ○ Vermehrter Auswurf ○ Atemnot ○ Übelkeit ○ Kopfschmerzen |
| Bewertung | <p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Im Unterschied zur Operationalisierung im Protokoll und Studienbericht wird im Modul 4 angegeben, UE nur bis zum Behandlungsende zu Woche 24 berücksichtigt zu haben. Nach Abgleich der UE-Daten im Studienbericht und den Zusatzanalysen für das Dossier wird davon ausgegangen, dass die präsentierten UE im Dossier der Operationalisierung im Studienprotokoll entsprechen.</p> <p>Die Auswahl der im Dossier präsentierten UE von besonderem Interesse wurde nicht begründet. Zudem ist unklar, warum die vom pU im Dossier Modul 4 des AWG A berichteten UE von besonderem Interesse von TEZ/IVA plus IVA sich von denen für das AWG B berichteten UE von besonderem Interesse unterscheiden. Für das AWG B wurden im Dossier als UE von besonderem Interesse erhöhte Transaminasen und respiratorische Symptome bzw. Ereignisse analog der Definition im SAP der Studie 106 definiert.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die UE-Erhebung wird als valide bewertet. Die Ergebnisse zu UE werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass ein Großteil der berichteten UE krankheitsbedingte UE abbildet.</p> <p>Erhöhte Transaminase-Werte werden von der EMA als relevante UE unter IVA beschrieben. Daher werden die Ergebnisse dazu in der Nutzenbewertung neben den im Dossier definierten UE von besonderem Interesse dargestellt. Da die UE „Respiratorische Symptome und Ereignisse“ eher die Grunderkrankung abbilden und als Ereignisse der Morbidität interpretiert werden können, werden diese UE in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht separat dargestellt. Keines der UE von besonderem Interesse wurde präspezifiziert.</p> |

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung folgende Endpunkte berücksichtigt:

- Anzahl der Todesfälle,
- BMI,
- Pulmonale Exazerbationen,
- CFQ-R (Selbsteinschätzung),
- CFQ-R für Eltern/Betreuungsperson (ergänzend) und
- UE.

Der Endpunkt „Absolute Veränderung des FEV1%“ wird als primärer Endpunkt in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Die Zusammenfassung der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 9. Todesfälle und UE wurden kontinuierlich von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur Safety-Follow-up-Visite erhoben.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 106

| Studienvisite Endpunkt | Base- line | Tag 15 | Woche 4 | Woche 8 | Woche 12 | Woche 16 | Woche 24 | FUP ¹⁾ |
|---------------------------|---------------|-----------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|
| FEV1% ²⁾ | x | x | x | x | x | x | x | x |
| BMI | x | x | x | x | x | x | x | x |
| pulmonale Exazerbationen | x | x | x | x | x | x | x | - |
| CFQ-R | x | - | x | x | x | x | x | x |

¹⁾ Safety-Follow-up-Visite (28 Tage nach letzter Dosis) nur bei Patientinnen und Patienten, die nicht in die Extensionsstudie wechselten

²⁾ Endpunkt wird als primärer Endpunkt ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: BMI: Body mass index; CFQ-R: Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised-Fragebogen; FEV1%: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 10: Verzerrungspotential der Studie 106

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz | Verdeckung der Gruppeneinteilung | Verblindung Patient/Patientin | Verblindung Studienpersonal | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential auf Studienebene |
|------------|---|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---|---|--|
| Studie 106 | Unklar ¹⁾ | Ja ²⁾ | Ja ³⁾ | Ja ³⁾ | Nein | Nein | Niedrig |

¹⁾ Randomisierungs-Codes wurden von einem externen Anbieter erstellt. Das Verfahren zur Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben.

²⁾ Die Zuteilung zu den Gruppen basierte auf einem Interactive Web Response System.

³⁾ Patientinnen und Patienten sowie das Studienpersonal waren während der Studie verblindet. Die Verblindung der Intervention wurde durch identisches Aussehen und identische Verabreichung der Tabletten im Interventions- und Kontrollarm gewährleistet. Informationen zu Ergebnissen der spirometrischen Untersuchungen und des Schweißchlorids wurden nicht an die Patientinnen und Patienten weitergegeben, um einer vorzeitigen Entblindung vorzubeugen.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird nachfolgend dargestellt.

Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 106

| Endpunkt | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|---|---------------------|------------------------|---|---|----------------------|
| Todesfälle | Ja ¹⁾ | Ja ²⁾ | Nein | Nein | Gering |
| Absolute Veränderung im FEV1% (Primärer Endpunkt) | Ja ¹⁾ | Ja ^{2,3)} | Nein | Nein | Gering |
| Body Mass Index | Ja ¹⁾ | Ja ^{2,3)} | Nein | Nein | Gering |
| Pulmonale Exazerbationen | Ja ¹⁾ | Ja ^{2,3)} | Nein | Nein | Gering |
| CFQ-R (Selbsteinschätzung) | Ja ¹⁾ | Ja ^{2,3)} | Nein | Nein | Gering |
| CFQ-R für Eltern/Betreuungsperson | Ja ¹⁾ | Unklar ^{2,4)} | Nein | Nein | Gering |
| Unerwünschte Ereignisse | Ja ¹⁾ | Ja ⁵⁾ | Nein | Nein ⁶⁾ | Gering |

¹⁾ Patientinnen und Patienten sowie das Studienpersonal waren während der Studie verblindet. Das Studienteam des pU hatte während der Studie keinen Zugang zu den Spirometrie- und Schweißchlorid-Daten, die eine Entblindung ermöglicht hätten. Das statistische Programm zur Auswertung wurde anhand von Dummy-Werten erstellt. Entblindung erfolgte bei Datenbanksperre.

²⁾ Analyse in FAS-Population (Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation: Interventionsarm: 248 der 251 randomisierten Patientinnen und Patienten; Kontrollarm: 256 der randomisierten 259 Patientinnen und Patienten): Der Anteil der nicht in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist in jedem Studienarm ähnlich hoch (1 %); 3 Personen im Interventionsarm und 2 Personen im Kontrollarm wurden aufgrund des falschen Genotyps ausgeschlossen, die dritte betroffene Person im Kontrollarm erhielt keine Studienmedikation. Insgesamt wird im vorliegenden Fall in der Abweichung von der ITT-Population kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

³⁾ Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung lag in beiden Behandlungsgruppen bezogen auf die ITT-Population bei ≥ 90 %.

⁴⁾ Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung ist bezogen auf die ITT-Population unklar, da keine Angaben zum Anteil der 12–13-Jährigen vorliegen.

⁵⁾ Analyse im Safety Set

⁶⁾ Keine expliziten Angaben zur (medianen) Beobachtungszeit bezogen auf die UE-Erfassung vorliegend. Die mediane Expositionszeit ist in beiden Studienarmen vergleichbar. Gemäß Protokoll wurden UE bis zur Safety-Follow-up-Visite, bis 28 Tage nach Beendigung der Studienmedikation oder bis einen Tag vor der Einnahme der ersten Studienmedikation in der Extensionsstudie erfasst. Der Anteil der Personen, die in die Extensionsstudie wechselten und damit keine Sicherheitsnachbeobachtung hatten, war mit etwa 90 % ähnlich hoch zwischen den Gruppen. Daher kann von einer vergleichbaren UE-Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised-Fragebogen; FEV1%: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens

2.5.4 Statistische Methoden

In der Studie 106 wurde die Überlegenheit von TEZ/IVA plus IVA gegenüber Placebo getestet. Der SAP wurde vor Datenbankschluss und Entblindung finalisiert. Die Auswertungen im Studienbericht beziehen sich auf die SAP-Version 2.0 vom 9. Februar 2017. Modifikationen zur SAP-Version 1 betreffen folgende Aspekte:

- Auswertung zur CFQ-R-Elternversion: Ergebnisse werden aufgelistet; keine Analyse geplant
- Auswertungen zum Auftreten von Katarakt
- Auswertung zu pulmonalen Exazerbationen: Klarstellung zum Modell

Analysepopulationen

Tabelle 12: Analysepopulationen

| Population | Definition |
|-------------------|--|
| All Subject Set | Alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden oder ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben |
| Randomized Set | Alle randomisierten Patientinnen und Patienten |
| Full Analysis Set | Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit <i>F508del</i> -Mutation auf beiden <i>CFTR</i> -Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation |
| Safety Set | Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation |

Fallzahlplanung

Die Studie wurde für den primären Endpunkt Veränderung im FEV1% und den sekundären Endpunkt pulmonale Exazerbationen gepowert.

Fallzahlplanung basierend auf FEV1%:

- Angenommener Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen in der Veränderung im FEV1% nach 24 Wochen: 2,5 %
- SD: 8 %
- 2-seitiger Alpha-Fehler: 0,05
- Power von 90 %
- ➔ Erforderliche Stichprobengröße: 220 Patientinnen und Patienten

Power für pulmonale Exazerbation:

Ausgehend von einer Rate an pulmonalen Exazerbationen von 0,5 Ereignissen in 24 Wochen unter Placebo und 220 Patientinnen und Patienten in jedem Behandlungsarm beträgt die Power für einen Nachweis einer 40%igen Reduktion unter TEZ/IVA plus IVA etwa 92 %. Die Power für eine 33%-Reduktion der Rate an pulmonalen Exazerbationen beträgt ca. 78 %. Die Berechnung der Power erfolgte auf Basis einer R-Simulation mit 10.000 Wiederholungen.

Bei Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 10 % wäre eine Studiengröße von insgesamt etwa 490 Patientinnen und Patienten notwendig.

Statistische Hypothesen und Teststrategie

Für den primären Endpunkt wurde die Nullhypothese getestet, dass die mittlere Veränderung im FEV1% bis Woche 24 in den beiden Studienarmen identisch ist.

Hierarchisches Testen für multiple Endpunkte

Es wurde ein hierarchisches Testen zur Kontrolle des Alpha-Fehlers für den primären Endpunkt und die 4 zentralen sekundären Endpunkte festgelegt. Innerhalb des hierarchischen Testens wurde ein Test als statistisch signifikant betrachtet, wenn der p-Wert $< 0,05$ war und alle vorherigen Tests ebenso dieses Signifikanzlevel erreichten. Die Testhierarchie war wie folgt:

1. Absolute Veränderung im FEV1% bis Woche 24
2. Relative Veränderung im FEV1% bis Woche 24
3. Anzahl an pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24
4. Absolute Veränderung im BMI bis Woche 24
5. Absolute Veränderung in der Atmungsdomäne des CFQ-R bis Woche 24

Primäre Analyse des primären Endpunktes

Die Analyse des primären Endpunktes basierte auf einem Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model for Repeated Measurement [MMRM]). Das Modell beinhaltete die absolute Veränderung des FEV1% von Baseline im Vergleich zu jeder Visite (Tag 15 und Woche 4, 8, 12, 16 und 24) als abhängige Variable und den folgenden festen Effekten:

- Behandlung
- Visite
- Interaktion zwischen Behandlung und Visite
- Geschlecht
- Altersgruppe (< 18 vs. ≥ 18 Jahre alt) zum Zeitpunkt des Screenings
- Baseline-FEV1%
- Interaktion zwischen Baseline-FEV1% und Visite

Eine unstrukturierte Kovarianz-Struktur wurde verwendet, um intraindividuelle Fehlerabweichungen zu modellieren. Sollte die statistische Analyse nicht konvergieren, so wurde eine mehrschichtige, symmetrische Kovarianz-Struktur herangezogen. Die Freiheitsgrade für den F-Test für die festen Effekte wurden mittels der Kenward-Roger-Gleichung ermittelt.

Als Ergebnis des MMRM wurden adjustierte Mittelwertsdifferenzen (Least squares mean differences) inklusive des 95%-Konfidenzintervalls (KI) und dem zweiseitigen p-Wert dargestellt. Das Ergebnis per MMRM ist als Effekt über alle Messzeitpunkte nach Baseline zu interpretieren. Dem MMRM liegt die Annahme zugrunde, dass fehlende Werte zufällig auftreten (missing at random). Eine Imputation für fehlende Daten sollte in den MMRM-Analysen im Rahmen von Sensitivitätsanalysen vorgenommen werden, wenn mehr als 10 % fehlende Werte zu Woche 24 vorlagen. Imputationsregeln wurden im SAP definiert. Die Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da die definierte Anzahl an fehlenden Werten nicht erreicht wurde.

Sekundäre Endpunkte

CFQ-R und BMI

Die Endpunkte der absoluten Veränderungen in den CFQ-R-Domänen und im BMI wurden analog zum primären Endpunkt mittels MMRM ausgewertet. Dabei wurden jeweils die entsprechenden Baseline-Werte und die Interaktion zwischen Baseline-Wert und Visite als Kovariate im Modell berücksichtigt. Gemäß einer Modifikation des SAP wurde eine Analyse der Daten der CFQ-R-Elternversion nicht für den Studienbericht vorgenommen. Die Analysen der CFQ-R-Elternversion wurden nur für das Dossier durchgeführt. Die Daten der Selbsteinschätzung basierend auf der Fragebogenversion für Kinder und der Version für Jugendliche und Erwachsene wurden gemeinsam ausgewertet.

Im Studienbericht wird gemäß SAP die Responderanalyse für die CFQ-R-Domäne Atmungssystem basierend auf einem generalisierten linearen Modell (adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline-FEV1%, Baseline-Wert für Domäne Atmungssystem, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) präsentiert und als Effektschätzer das Odds Ratio berichtet. Für das Dossier legt der pU Responder-Auswertungen für die Domäne Atmungssystem anhand eines unadjustierten generalisierten linearen Modells mit Binominalverteilung und logarithmischer Link-Funktion inklusive des relativen Risikos vor. Als zusätzliche Effektschätzer berichtete der pU im Dossier unadjustierte Odds Ratios und Risikodifferenzen. Das Odds Ratio ist nur bei Vorliegen weniger

Ereignisse eine geeignete Approximation für ein relatives Risiko, sodass für die Nutzenbewertung das relative Risiko basierend auf dem unadjustierten generalisierten linearen Modell herangezogen wird.

Pulmonale Exazerbationen

Die Rate an pulmonalen Exazerbationen innerhalb der 24 Wochen wurde anhand eines generalisierten linearen Modells zwischen den Gruppen verglichen. Das Regressionsmodell mit negativer Binomialverteilung beinhaltete die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen (Berücksichtigung aller Ereignisse während der Behandlung als auch nach Therapieabbruch) als abhängige Variable und Behandlung, Geschlecht, Altersklasse (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), Baseline-FEV1% als Kovariate. Der Logarithmus der in der Studie verbrachten Zeit wurde als Offset festgelegt. Das geschätzte Rate Ratio und das zugehörige 95% KI- und p-Wert wurden im Studienbericht dargestellt.

Die Ereigniszeitanalysen zu dem Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurden mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell durchgeführt. Die Analysen erfolgten adjustiert für Geschlecht, Altersklasse und Baseline-FEV1%. Patientinnen und Patienten ohne protokolldefiniertes pulmonales Exazerbationsereignis bis zur Woche 24 wurden zum Tag der letzten Visite zensiert. Als Ergebnis wurde das Hazard Ratio mit 95%-KI berichtet. Kaplan-Meier-Kurven und Kaplan-Meier-Schätzer sind dargestellt.

Zusätzlich wurden im Dossier, Modul 4 als Effektschätzer relative Risiken, Odds Ratio und Risikodifferenzen für das Auftreten pulmonaler Ereignisse dargestellt. Die verwendeten statistischen Verfahren wurden hierfür nicht angegeben. Für die Nutzenbewertung werden diese Berechnungen nicht berücksichtigt.

Subgruppenanalysen

Für das Dossier wurden folgende Subgruppen analysiert:

- Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- FEV1% bei Baseline (< 40 % / ≥ 40 %)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region (Nordamerika/Europa)
- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja/nein)
- Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren (ja/nein)
- Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (ja/nein)
- Vorangegangene Inhalation von Kortikosteroiden (ja/nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja/nein)

Diese Subgruppen entsprechen im Wesentlichen den im SAP für den primären Endpunkt definierten Subgruppen. Für FEV1% wurde im Studienbericht eine andere Subgruppeneinteilung gewählt (siehe Tabelle 1). Subgruppenergebnisse wurden im Dossier dargestellt, falls ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: $p < 0,05$) vorlag. Ergebnisse wurden nur dargestellt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patientinnen und Patienten umfasste bzw. bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Im Folgenden werden der Patientenfluss, die Charakterisierung der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe TEZ/IVA plus IVA (nachfolgend TEZ/IVA genannt) und in der Kontrollgruppe (Placebo) sowie die Ergebnisse der Studie 106 dargestellt.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 13: Allgemeine Angaben der Studie 106

| Studie 106 | Placebo n (%) | TEZ/IVA n (%) |
|---|------------------|------------------|
| Randomisiert | 259 | 251 |
| Safety Set ¹⁾ | 258 (99,6) | 251 (100) |
| Full Analysis Set ²⁾ | 256 (98,8) | 248 (98,8) |
| Abgeschlossene Behandlung ³⁾ | 240 (93,0) | 235 (93,6) |
| Frühzeitiger Abbruch der Einnahme der Studienmedikation ³⁾ | 18 (7,0) | 16 (6,4) |
| Gründe | | |
| UE | 8 (3,1) | 7 (2,8) |
| Entzug der Einverständniserklärung (nicht aufgrund von UE) | 5 (1,9) | 5 (2,0) |
| Einschlusskriterien nicht erfüllt | 3 (1,2) | 3 (1,2) |
| Entscheidung des ärztlichen Personals | 0 | 1 (0,4) |
| Verwendung nicht erlaubter Medikamente | 2 (0,8) | 0 |
| Studie beendet | 241 (93,4) | 236 (94,0) |
| Frühzeitiger Studienabbruch | 17 (6,6) | 15 (6,0) |
| Gründe | | |
| UE | 8 (3,1) | 4 (1,6) |
| Entzug der Einverständniserklärung (nicht aufgrund von UE) | 6 (2,3) | 7 (2,8) |
| Entscheidung des ärztlichen Personals | 0 | 1 (0,4) |
| Andere Gründe | 3 (1,2) | 3 (1,2) |
| Behandlungsdauer ³⁾ | | |
| Median (min; max), Wochen | 24,0 (1,9; 25,0) | 24,0 (0,3; 26,4) |
| Nach Intervall, n (%) | | |
| 0 – ≤ 2 Wochen | 2 (0,8) | 5 (2,0) |
| > 2 – ≤ 4 Wochen | 3 (1,2) | 2 (0,8) |
| > 4 – ≤ 8 Wochen | 1 (0,4) | 2 (0,8) |
| > 8 – ≤ 16 Wochen | 7 (2,7) | 4 (1,6) |
| > 16 – ≤ 24 Wochen | 174 (67,4) | 155 (61,8) |
| > 24 Wochen | 71 (27,5) | 83 (33,1) |
| Übergang in Extensionsstudie 110 ³⁾ | 233 (90,3) | 231 (92,0) |
| Behandlungskohorte | 230 (89,1) | 231 (92,0) |
| Beobachtungskohorte | 3 (1,2) | 0 |
| Mediane Beobachtungsdauer in Studie 106, Wochen (min; max) | k. A. | k. A. |

¹⁾ Safety Set = Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation

²⁾ Full Analysis Set = rand. Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation

³⁾ Bezogen auf Safety Set

Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation

| Studie 106 | Placebo N = 256¹⁾ | TEZ/IVA N = 248¹⁾ |
|--|---|---|
| <i>Alter (Jahre)</i> | | |
| Mittelwert (SD) | 25,7 (9,5) | 26,9 (11,2) |
| Median (min; max) | 25,0 (12; 61) | 25,0 (12; 64) |
| <i>Altersklasse, n (%)</i> | | |
| < 18 Jahre | 58 (22,7) | 58 (23,4) |
| ≥ 18 Jahre | 198 (77,3) | 190 (76,6) |
| <i>Geschlecht, n (%)</i> | | |
| Männlich | 131 (51,2) | 127 (51,2) |
| Weiblich | 125 (48,8) | 121 (48,8) |
| <i>Region, n (%)</i> | | |
| Nordamerika | 68 (26,6) | 59 (23,8) |
| Europa | 188 (73,4) | 189 (76,2) |
| <i>BMI (kg/m²)</i> | | |
| Mittelwert (SD) | 21,1 (2,9) | 21,0 (3,0) |
| Median (min; max) | 20,9 (14,5; 32,2) | 20,7 (13,7; 30,0) |
| <i>BMI-z-Score bei < 20-Jährigen</i> | | |
| Mittelwert (SD) | N = 76 -0,37 (0,83) | N = 80 -0,58 (0,95) |
| Median (min; max) | -0,32 (-2,20; 1,87) | -0,58 (-3,45; 1,35) |
| <i>FEV1%</i> | | |
| Mittelwert (SD) | 60,4 (15,7) | N = 247 59,6 (14,7) |
| Median (min; max) | 59,6 (27,8; 96,2) | 58,6 (30,3; 91,1) |
| <i>FEV1%-Klassen, n (%)</i> | | |
| < 40 | 24 (9,4) | 23 (9,3) |
| ≥ 40 – < 70 | 152 (59,4) | 157 (63,3) |
| ≥ 70 – ≤ 90 | 73 (28,5) | 65 (26,2) |
| > 90 | 7 (2,7) | 2 (0,8) |
| Fehlend | 0 | 1 (0,4) |
| <i>Verwendung folgender Medikamente ²⁾, n (%)</i> | | |
| Dornase alfa | 185 (72,3) | 165 (66,5) |
| Azithromycin | 141 (55,1) | 135 (54,4) |
| Inhalative Antibiotika | 160 (62,5) | 136 (54,8) |
| Inhalative Bronchodilatoren | 234 (91,4) | 221 (89,1) |
| Nur SABA | 68 (26,6) | 78 (31,5) |
| Nur LABA | 48 (18,8) | 37 (14,9) |
| SABA und LABA | 118 (46,1) | 106 (42,7) |
| Inhalation hypertoner Kochsalzlösung | 133 (52,0) | 126 (50,8) |
| Inhalative Kortikosteroide | 162 (63,3) | 139 (56,0) |
| <i>Pseudomonas-aeruginosa-Status, n (%)</i> | | |
| Positiv | 182 (71,1) | 185 (74,6) |
| Negativ | 74 (28,9) | 63 (25,4) |
| <i>Häufige (≥ 25 %) Vorerkrankungen nach SOC/PT basierend auf MedDRA-Version 19.1, n (%)</i> | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 255 (99,6) | 245 (98,8) |
| Pankreasinsuffizienz | 247 (96,5) | 243 (98,0) |
| Gastroösophageale Refluxkrankheit | 73 (28,5) | 73 (29,4) |

| Studie 106 | Placebo N = 256¹⁾ | TEZ/IVA N = 248¹⁾ |
|--|---|---|
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen | 229 (89,5) | 216 (87,1) |
| CF Lunge | 205 (80,1) | 192 (77,4) |
| CF-assoziiertes Diabetes | 81 (31,6) | 80 (32,3) |
| Erkrankungen d. Atemwege, d. Brustraums u. d. Mediastinums | 183 (71,5) | 174 (70,2) |
| Nasenpolypen | 84 (32,8) | 68 (27,4) |
| Asthma | 60 (23,4) | 65 (26,2) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 121 (47,3) | 112 (45,2) |
| Chirurgische und medizinische Eingriffe | 112 (43,8) | 102 (41,1) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 86 (33,6) | 92 (37,1) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 88 (34,4) | 86 (34,7) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 88 (34,4) | 82 (33,1) |

¹⁾ Daten beziehen sich auf das Full Analysis Set

²⁾ Beinhaltet Medikamente, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen und während der Studie weiter verabreicht wurden.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CF: zystische Fibrose; FEV1%: Anteil des vorhergesagten forcierten Einsekunden-
volumens; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; max: Maximum; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory
Activities; min: Minimum; PT: Preferred Terms; SABA: kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; SD: Standardabweichung;
SOC: Systemorganklasse; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Begleitmedikation

Tabelle 15: Begleitmedikation während der Studienbehandlung bei $\geq 30\%$ der Studienpopulation

| Begleitmedikation | Placebo N = 256¹⁾ n (%) | TEZ/IVA N = 248¹⁾ n (%) |
|----------------------------|---|---|
| Jegliche Begleitmedikation | 256 (100,0) | 248 (100,0) |
| Pankreatin | 190 (74,2) | 191 (77,0) |
| Dornase alfa | 191 (74,6) | 169 (68,1) |
| Salbutamol | 149 (58,2) | 144 (58,1) |
| Azithromycin | 146 (57,0) | 140 (56,5) |
| Natriumchlorid | 139 (54,3) | 138 (55,6) |
| Tobramycin | 115 (44,9) | 95 (38,3) |
| Ursodeoxycholsäure | 73 (28,5) | 82 (33,1) |
| Omeprazol | 68 (26,6) | 79 (31,9) |
| Ciprofloxacin | 93 (36,3) | 78 (31,5) |
| Colistimethat-Natrium | 68 (26,6) | 76 (30,6) |
| Cholecalciferol | 87 (34,0) | 75 (30,2) |

¹⁾ Daten beziehen sich auf das Full Analysis Set

Abkürzung: TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Der pU legt darüber hinaus zum Nachweis der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Daten zur Veränderung der begleitenden Antibiotikatherapie, der Anwendung einer Physiotherapie sowie der inhalativen Begleitmedikation (Mukolytika und Bronchodilatoren) während des Studienverlaufes vor. Anhand dieser Daten beschreibt der pU, dass Anpassungen in der Begleittherapie

während der Studie erfolgten und in beiden Behandlungsarmen die Patientinnen und Patienten zusätzlich zur Studienmedikation die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten haben. Da aufgrund des Orphan-Drug-Status von TEZ/IVA und IVA die Nutzenbewertung nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt, werden die Daten zu Veränderungen der begleitenden Therapie nicht weiter ausgeführt.

2.6.2 Mortalität

Während der Studienbehandlung traten keine Todesfälle bis Woche 24 auf.

2.6.3 Morbidität

Spirometrie

Die Ergebnisse zur absoluten Veränderung im FEV1% sind in Tabelle 16 dargestellt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung bezogen auf die ITT-Population betrug zu Woche 24 in beiden Studienarmen ≥ 90 %. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 16: Absolute Veränderung im FEV1%

| Studie 106 | Placebo N = 256 ¹⁾ | TEZ/IVA N = 248 ¹⁾ |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Baseline Mittelwert (SD) | n = 256 60,35 (15,65) | n = 247 59,65 (14,69) |
| Absolute Veränderung zu Woche 24 Mittelwert (SD) | n = 237 -1,47 (6,38) | n = 226 3,60 (7,17) |
| Mittelwertsdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert | 4,79 [3,58; 6,00]; < 0,0001 | |

¹⁾ Full Analysis Set (Randomisierte Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ LS Mean Difference basierend auf einem MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht, Baseline-FEV1%, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Interaktion zwischen Baseline-FEV1% und Visite

Abkürzungen: FEV1%: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; SD: Standardabweichung; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Für die absolute Veränderung im FEV1% zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch einen Subgruppenfaktor.

Ernährungszustand

Die Ergebnisse zur absoluten Veränderung im BMI sind in Tabelle 17 dargestellt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung bezogen auf die ITT-Population betrug zu Woche 24 in beiden Studienarmen ≥ 94 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 17: Absolute Veränderung im BMI

| Studie 106 | Placebo N = 256 ¹⁾ | TEZ/IVA N = 248 ¹⁾ |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 256 21,12 (2,88) | n = 248 20,96 (2,95) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 245 0,12 (0,70) | n = 237 0,19 (0,82) |
| Mittelwertsdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert | 0,06 [-0,08; 0,19]; 0,4127 | |

¹⁾ Full-analysis Set (Randomisierte Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ LS Mean Difference basierend auf einem MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht, Baseline-BMI, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Interaktion zwischen Baseline-BMI und Visite

Abkürzungen: BMI: Body mass index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; SD: Standardabweichung; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI lag kein Beleg für eine Effektmodifikation durch einen Subgruppenfaktor vor.

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten < 20 Jahre zeigte sich in der Veränderung im BMI-z-Score kein Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 18). Für den BMI-z-Score liegen keine Untersuchungen zur Effektmodifikation durch einen Subgruppenfaktor vor.

Tabelle 18: Absolute Veränderung im BMI-z-Score in der Altersklasse < 20 Jahre

| Studie 106 | Placebo N = 76 ¹⁾ | TEZ/IVA N = 80 ¹⁾ |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 76 -0,37 (0,83) | n = 80 -0,58 (0,95) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | 74 -0,01 (0,31) | 76 -0,03 (0,38) |
| Mittelwertsdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert | -0,04 [-0,15; 0,07]; 0,4713 | |

¹⁾ Full Analysis Set der Altersklasse < 20 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings (Randomisierte Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation); Anzahl der Patientinnen und Patienten < 20 Jahre in der ITT-Population unklar.

²⁾ LS Mean Difference basierend auf einem MMRM: adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline-BMI-z-Score, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Interaktion zwischen Baseline-BMI-z-Score und Visite

Abkürzungen: BMI: Body mass index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; SD: Standardabweichung; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Symptomatik: Pulmonale Exazerbationen

Die Ergebnisse zu pulmonalen Exazerbationen sind in Tabelle 19 dargestellt. Basierend auf der Ereigniszeitanalyse und des Rate Ratios zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 19: Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen

| Studie 106 | Placebo N = 256 ¹⁾ | TEZ/IVA N = 248 ¹⁾ | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|
| <i>Pulmonale Exazerbationen</i> | | | |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | 88 (34,4) | 62 (25,0) | HR 0,64 [0,46; 0,88]; 0,0069 ²⁾ |
| Anzahl an pulmonalen Exazerbationen (beobachtete Ereignisrate pro Jahr) | 122 (0,97) | 78 (0,64) | Rate Ratio 0,65 [0,48; 0,88], 0,0054 ³⁾ |
| <i>Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation</i> | | | |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | 28 (10,9) | 22 (8,9) | HR 0,78 [0,45; 1,37]; 0,3878 ²⁾ |
| Anzahl an pulmonalen Exazerbationen (beobachtete Ereignisrate pro Jahr) | 33 (0,26) | 26 (0,21) | Rate Ratio 0,78 [0,44; 1,36]; 0,3801 ³⁾ |

¹⁾ Full Analysis Set (Randomisierte Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ Hazard Ratio und p-Wert basierend auf Cox Proportional Hazard Regression, adjustiert für Geschlecht, Altersklasse (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Baseline-FEV1%; Zensierungen und Zensierungsgrund nicht berichtet; das mediane Überleben wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

³⁾ Rate Ratio und p-Wert basierend auf negativem Binomialregressionsmodell, adjustiert für Geschlecht, Altersklasse (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Baseline-FEV1%

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Subgruppenanalysen

Für die Ereigniszeitanalyse des Endpunktes pulmonale Exazerbationen zeigte sich basierend auf dem Interaktionstest ($p = 0,0291$) eine Effektmodifikation durch den Faktor vorangegangene Antibiotika-Inhalation. Der statistisch signifikante Vorteil von TEZ/IVA wurde nur in der Subgruppe mit vorangegangener Antibiotika-Inhalation beobachtet (HR 0,49 [95%-KI 0,32; 0,75]), aber nicht in der Subgruppe ohne vorangegangene Antibiotika-Inhalation (HR 0,99 [95%-KI 0,57; 1,73]).

Bezogen auf die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Faktor Alter ($p = 0,0273$). Der statistisch signifikante Effekt wurde nur in der Subgruppe ≥ 18 Jahre beobachtet (Rate Ratio: 0,53 [95%-KI 0,37; 0,76]). In der Subgruppe < 18 Jahre zeigte sich anhand des Rate Ratio (1,18 [95%-KI 0,64; 2,17]) kein Unterschied.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von pulmonalen Exazerbationen wurde eine Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht für die Analyse der Rate Ratios identifiziert ($p = 0,0132$). In der Subgruppe der Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA (Rate Ratio: 0,28 [95%-KI 0,09; 0,87]), in der Subgruppe der Frauen wurde kein Unterschied beobachtet (Rate Ratio 1,46 [95%-KI 0,75; 2,85]).

Für die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion mit einem Subgruppenfaktor.

Symptomatik: CFQ-R

Selbsteinschätzung

Die Ergebnisse aus den Symptom-Domänen des CFQ-R basierend auf der Selbsteinschätzung anhand der Fragebogenversion für Jugendliche und Erwachsene und der Kinderversion sind nachfolgend zusammengefasst. Die Fragebogenrücklaufquote war in der Studie 106 mit ≥ 90 % zu Woche 24 adäquat.

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten TEZ/IVA in der Veränderung in der Domäne Atmungssystem beobachtet werden; der Effekt wird basierend auf Hedges g als klinisch relevant bewertet (Tabelle 20). Für die Domäne Gewichtsprobleme (nur in der Fragebogenversion für Jugendliche und Erwachsene enthalten) und für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigten sich keine Unterschiede.

Tabelle 20: Absolute Veränderung in den Symptom-Domänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung)

| Studie 106 | Placebo N = 256 ¹⁾ | TEZ/IVA N = 248 ¹⁾ |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Domäne Atmungssystem ²⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 256 69,91 (16,64) | n = 248 70,06 (16,81) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 244 -1,36 (16,60) | n = 237 4,11 (15,88) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | 5,11 [3,20; 7,02]; < 0,0001 | |
| Hedges g [95%-KI] | 0,42 [0,25; 0,60] | |
| Domäne Gewichtsprobleme ^{2) 4)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 232 76,01 (30,77) | n = 225 74,52 (32,47) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 218 -1,22 (24,34) | n = 214 2,34 (27,59) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | 0,51 [-2,89; 3,90]; 0,7695 | |
| Gastrointestinale Domäne ²⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 256 80,47 (19,07) | n = 248 82,03 (16,22) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 244 0,82 (16,48) | n = 237 -0,52 (18,30) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | -0,10 [-1,93; 1,72]; 0,9109 | |

¹⁾ Full Analysis Set (Randomisierte Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ Score von 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik

³⁾ LS Mean Difference basierend auf einem MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht, Baseline-CFQ-R-Domänenwert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Interaktion zwischen Baseline-CFQ-R-Domänenwert und Visite

⁴⁾ Domäne Gewichtsprobleme ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; SD: Standardabweichung; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte in der Domäne Atmungssystem nach 24 Wochen war unter TEZ/IVA statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Tabelle 21).

Tabelle 21: Responderanalyse für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Selbsteinschätzung)

| Studie 106 | Placebo N = 256 ¹⁾ | TEZ/IVA N = 248 ¹⁾ | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|
| Verbesserung um ≥ 4 Punkte in der Domäne Atmungssystem, n (%) | 87 (34,0) | 121 (48,8) | RR 1,44 [1,16; 1,78]; 0,0009 ²⁾ |

¹⁾ Full Analysis Set (Randomisierte Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ Relatives Risiko und p-Wert basierend auf generalisiertem linearem Modell mit Binominalverteilung und logarithmischer Link-Funktion, nicht adjustiert

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Subgruppenanalysen für die Symptom-Domänen des CFQ-R:

Es zeigten sich für die CFQ-R-Domäne Atmungssystem (Selbsteinschätzung) statistisch signifikante Interaktionen mit folgenden Faktoren:

- Alter ($p = 0,0038$):
 - Subgruppe < 18 Jahre: LS mean difference -0,15 [95%-KI -3,99; 3,68]; $p = 0,9373$
 - Subgruppe ≥ 18 Jahre: LS mean difference 6,63 [95%-KI 4,44; 8,82]; $p < 0,0001$
- vorangegangene Antibiotika-Inhalation ($p = 0,0391$):
 - Subgruppe vorangegangene Antibiotika-Inhalation: LS mean difference 6,41 [95%-KI 3,76; 9,06]; $p < 0,0001$
 - Subgruppe keine vorangegangene Antibiotika-Inhalation: LS mean difference 2,42 [95%-KI -0,32; 5,16]; $p = 0,0829$
- *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung zu Baseline ($p = 0,0400$):
 - Subgruppe *Pseudomonas*-Besiedelung: LS mean difference 6,53 [95%-KI 4,29; 8,77]; $p < 0,0001$
 - Subgruppe keine *Pseudomonas*-Besiedelung: LS mean difference 2,00 [95%-KI -1,64; 5,63]; $p = 0,2788$

Für die Domäne Gewichtsprobleme der Selbsteinschätzung wurde die vorangegangene Inhalation mit Bronchodilatoren als Effektmodifikator im Interaktionstest identifiziert ($p = 0,0062$):

- Subgruppe vorangegangene Inhalation mit Bronchodilatoren: LS mean difference 2,13 [95%-KI -1,32; 5,58]; $p = 0,2254$
- Subgruppe keine vorangegangene Inhalation mit Bronchodilatoren: LS mean difference -17,05 [95%-KI -31,62; -2,48]; $p = 0,0233$

Keine statistisch signifikanten Interaktionen zeigten sich für die gastrointestinale Domäne und für die Responderanalyse der Domäne Atmungssystem (Selbsteinschätzung).

Fremdeinschätzung

Die Ergebnisse der CFQ-R-Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme und gastrointestinale Domäne des Eltern- bzw. Betreuerfragebogens (Fremdeinschätzung) bei Kindern zwischen 12 und 13 Jahren sind in Tabelle 22 ergänzend dargestellt. Es zeigte sich für keine der Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung zu Baseline.

Tabelle 22: Absolute Veränderung in den Symptom-Domänen des CFQ-R (Fremdeinschätzung)

| Studie 106 | Placebo N = 256 ¹⁾ | TEZ/IVA N = 248 ¹⁾ |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Domäne Atmungssystem ^{2) 3)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 78,85 (15,72) | n = 23 75,85 (15,59) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 -6,25 (20,87) | n = 22 -1,26 (20,28) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | 1,72 [-6,72; 10,16]; 0,6832 | |
| Domäne Gewichtsprobleme ^{2) 3)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 65,38 (35,88) | n = 23 66,67 (42,64) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 -4,17 (37,19) | n = 22 10,61 (26,00) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | 0,86 [-11,63; 13,35]; 0,8907 | |
| Gastrointestinale Domäne ^{2) 3)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 71,37 (19,16) | n = 23 73,91 (18,53) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 2,31 (17,33) | n = 22 3,54 (15,48) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | -1,24 [-7,55; 5,08]; 0,6951 | |

¹⁾ Full Analysis Set (Randomisierte Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ Nur für die Population der Kinder zwischen 12 und 13 Jahren, Anteil der Altersgruppe in Studie 106 bezogen auf die ITT-Population nicht berichtet

³⁾ Score von 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik

⁴⁾ LS Mean Difference basierend auf einem MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht, Baseline-CFQ-R-Domänenwert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Interaktion zwischen Baseline-CFQ-R-Domänenwert und Visite

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; SD: Standardabweichung; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen für die CFQ-R-Symptom-Domänen der Fremdeinschätzung.

2.6.4 Lebensqualität

Selbsteinschätzung basierend auf dem CFQ-R

Die Studienergebnisse zu den 9 Domänen der Lebensqualität des CFQ-R aus der Selbsteinschätzung sind in Tabelle 23 abgebildet. Ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA wurde für die 5 Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung und soziale Einschränkungen beobachtet. Basierend auf Hedges g werden die Effektgrößen als nicht klinisch relevant eingeschätzt.

Tabelle 23: Absolute Veränderung in den Domänen der Lebensqualität des CFQ-R
(Selbsteinschätzung)

| Studie 106 | Placebo N = 256¹⁾ | TEZ/IVA N = 248¹⁾ |
|--|---|---|
| Domäne körperliches Wohlbefinden ²⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 256 78,23 (21,71) | n = 248 77,56 (20,94) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 244 -1,08 (14,78) | n = 237 2,01 (16,50) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | 3,85 [1,88; 5,82]; 0,0001 | |
| Hedges g [95%-KI] | 0,31 [0,13; 0,49] | |
| Domäne Vitalität ^{2) 4)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 232 62,25 (17,92) | n = 225 64,58 (18,59) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 218 -1,22 (15,85) | n = 214 -0,61 (18,38) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | 2,30 [0,10; 4,49]; 0,0401 | |
| Hedges g [95%-KI] | 0,16 [-0,03; 0,34] | |
| Domäne Gefühlslage ²⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 256 81,90 (16,18) | n = 248 82,61 (15,73) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 244 -0,37 (13,61) | n = 237 -0,02 (12,01) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | 0,59 [-1,02; 2,21]; 0,4714 | |
| Domäne Körperbild ²⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 256 77,47 (23,15) | n = 248 76,30 (22,09) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 244 1,68 (14,70) | n = 237 0,05 (14,80) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | -0,51 [-2,31; 1,29]; 0,5773 | |
| Domäne Essstörungen ²⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 256 91,15 (17,06) | n = 248 89,74 (17,34) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 244 -0,84 (12,73) | n = 237 -0,63 (13,64) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | 1,05 [-0,59; 2,70]; 0,2094 | |
| Domäne Therapiebelastung ²⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 256 62,11 (20,02) | n = 248 60,53 (19,69) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 244 -0,68 (13,03) | n = 237 2,88 (13,77) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | 3,37 [1,65; 5,10]; 0,0001 | |
| Hedges g [95%-KI] | 0,31 [0,14; 0,49] | |

| Studie 106 | Placebo N = 256 ¹⁾ | TEZ/IVA N = 248 ¹⁾ |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung ^{2) 4)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 232 64,89 (20,33) | n = 225 64,35 (21,36) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 218 -2,60 (17,35) | n = 214 1,82 (15,66) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | 3,20 [1,15; 5,24]; 0,0022 | |
| Hedges g [95%-KI] | 0,24 [0,05; 0,42] | |
| Domäne Rollenfunktion ^{2) 4)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 231 84,02 (16,79) | n = 225 83,93 (17,02) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 216 0,31 (14,15) | n = 214 1,73 (14,04) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | 1,53 [-0,31; 3,37]; 0,1030 | |
| Domäne soziale Einschränkungen ²⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 256 73,93 (16,32) | n = 248 72,06 (16,85) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 244 -1,06 (12,21) | n = 237 0,82 (12,24) |
| Mittelwertsdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert | 1,52 [0,03; 3,01]; 0,0452 | |
| Hedges g [95%-KI] | 0,16 [-0,01; 0,34] | |

¹⁾ Full Analysis Set (Randomisierte Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ Score von 0–100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität

³⁾ LS Mean Difference basierend auf einem MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht, Baseline-CFQ-R-Domänenwert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Interaktion zwischen Baseline-CFQ-R-Domänenwert und Visite

⁴⁾ Domäne ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; SD: Standardabweichung; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Subgruppenanalysen

Für 6 der 9 CFQ-R-Domänen zur Lebensqualität (Selbsteinschätzung) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion mit mindestens einem Subgruppenfaktor (Tabelle 24).

Tabelle 24: Subgruppenanalysen für die CFQ-R-Domänen zur Lebensqualität (Selbsteinschätzung) mit statistisch signifikanten Interaktionen

| Domäne Subgruppenfaktor (Interaktionstest) Subgruppen | LS mean difference [95%-KI]; p-Wert |
|---|--|
| Domäne körperliches Wohlbefinden | |
| <i>Alter</i> ($p < 0,0001$) | |
| < 18 Jahre | -3,64 [-7,76; 0,48]; 0,0831 |
| ≥ 18 Jahre | 5,93 [3,69; 8,17]; 0,0001 |

| Domäne | LS mean difference [95%-KI]; p-Wert |
|---|--|
| <i>Subgruppenfaktor (Interaktionstest)</i> | |
| <i>Subgruppen</i> | |
| <i>Vorangegangene Antibiotika-Inhalation (p = 0,0295)</i> | |
| Antibiotika-Inhalation | 5,40 [2,71; 8,08]; < 0,0001 |
| keine Antibiotika-Inhalation | 1,27 [-1,72; 4,26]; 0,4022 |
| <i>Vorangegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung (p = 0,0108)</i> | |
| Inhalation mit Kochsalzlösung | 1,72 [-0,79; 4,23]; 0,1784 |
| keine Inhalation mit Kochsalzlösung | 6,11 [3,02; 9,20]; 0,0001 |
| <i>Vorangegangene Inhalation mit Kortikosteroiden (p = 0,0058)</i> | |
| Inhalation mit Kortikosteroiden | 5,91 [3,16; 8,66]; < 0,0001 |
| keine Inhalation mit Kortikosteroiden | 0,61 [-2,10; 3,32]; 0,6578 |
| Domäne Vitalität | |
| <i>Alter (p = 0,0390)</i> | |
| < 18 Jahre | -3,43 [-9,20; 2,34]; 0,2389 |
| ≥ 18 Jahre | 3,18 [0,80; 5,56]; 0,0091 |
| <i>Vorangegangene Inhalation mit Bronchodilatoren (p = 0,0382)</i> | |
| Inhalation mit Bronchodilatoren | 2,93 [0,62; 5,25]; 0,0132 |
| keine Inhalation mit Bronchodilatoren | -5,78 [-12,49; 0,94]; 0,0894 |
| <i>Vorangegangene Inhalation mit Kortikosteroiden (p = 0,0029)</i> | |
| Inhalation mit Kortikosteroiden | 4,59 [1,79; 7,39]; 0,0014 |
| keine Inhalation mit Kortikosteroiden | -1,40 [-4,95; 2,15]; 0,4366 |
| Domäne Essstörungen | |
| <i>Vorangegangene Inhalation mit Bronchodilatoren (p = 0,0396)</i> | |
| Inhalation mit Bronchodilatoren | 1,43 [-0,32; 3,19]; 0,1089 |
| keine Inhalation mit Bronchodilatoren | -3,63 [-8,14; 0,89]; 0,1123 |
| <i>Vorangegangene Inhalation mit Kortikosteroiden (p = 0,0144)</i> | |
| Inhalation mit Kortikosteroiden | 2,10 [-0,13; 4,32]; 0,0643 |
| keine Inhalation mit Kortikosteroiden | -0,74 [-3,20; 1,73]; 0,5563 |
| Domäne Therapiebelastung | |
| <i>Vorangegangene Inhalation mit Kortikosteroiden (p = 0,0414)</i> | |
| Inhalation mit Kortikosteroiden | 4,88 [2,60; 7,15]; < 0,0001 |
| keine Inhalation mit Kortikosteroiden | 1,08 [-1,58; 3,73]; 0,4252 |
| Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung | |
| <i>Alter (p = 0,0196)</i> | |
| < 18 Jahre | -2,64 [-7,55; 2,28]; 0,2871 |
| ≥ 18 Jahre | 4,21 [1,99; 6,44]; 0,0002 |

| Domäne <i>Subgruppenfaktor (Interaktionstest)</i> Subgruppen | LS mean difference [95%-KI]; p-Wert |
|---|--|
| <i>Vorangegangene Inhalation mit Kortikosteroiden (p = 0,0187)</i> | |
| Inhalation mit Kortikosteroiden | 5,40 [2,77; 8,03]; < 0,0001 |
| keine Inhalation mit Kortikosteroiden | -0,29 [-3,63; 3,04]; 0,8622 |
| Domäne Rollenfunktion | |
| <i>Alter (p = 0,0061)</i> | |
| < 18 Jahre | -4,57 [-8,74; -0,39]; 0,0327 |
| ≥ 18Jahre | 2,56 [0,54; 4,59]; 0,0131 |

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Fremdeinschätzung der Lebensqualität basierend auf dem CFQ-R

Die Studienergebnisse zu den 8 Domänen der Lebensqualität des CFQ-R basierend auf der Einschätzung der Eltern bzw. Betreuungsperson sind in Tabelle 25 ergänzend dargestellt. In keiner Domäne zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 25: Absolute Veränderung in den Domänen der Lebensqualität des CFQ-R (Fremdeinschätzung)

| Studie 106 | Placebo N = 256 ¹⁾ | TEZ/IVA N = 248¹⁾ |
|--|--|---|
| Domäne körperliches Wohlbefinden ^{2) 3)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 84,19 (17,07) | n = 23 75,68 (19,85) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 -2,31 (21,06) | n = 22 2,53 (21,03) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | 1,96 [-7,27; 11,18]; 0,6713 | |
| Domäne Vitalität ^{2) 3)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 69,49 (17,30) | n = 23 69,28 (18,72) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 -4,17 (19,93) | n = 22 1,82 (18,88) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | 2,21 [-5,42; 9,84]; 0,5614 | |
| Domäne Gefühlslage ^{2) 3)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 78,97 (12,46) | n = 23 79,42 (18,63) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 0,28 (20,0) | n = 22 0,30 (11,90) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | -1,39 [-8,22; 5,43]; 0,6826 | |
| Domäne Schulaktivitäten ^{2) 3)} | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 76,50 (22,07) | n = 23 70,05 (23,79) |

| Studie 106 | Placebo N = 256¹⁾ | TEZ/IVA N = 248¹⁾ |
|---|---|---|
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 -9,72 (26,68) | n = 22 4,55 (18,67) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | 0,41 [-8,39; 9,21]; 0,9252 | |
| Domäne Körperbild²⁾³⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 71,79 (27,97) | n = 23 70,05 (23,32) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 -0,93 (22,68) | n = 22 5,05 (15,98) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | 7,07 [-1,99; 16,13]; 0,1228 | |
| Domäne Essstörungen²⁾³⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 76,92 (24,53) | n = 23 80,43 (25,45) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 2,08 (15,78) | n = 22 1,52 (26,18) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | 0,78 [-7,53; 9,09]; 0,8507 | |
| Domäne Therapiebelastung²⁾³⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 55,56 (19,63) | n = 23 48,55 (26,50) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 -0,93 (19,64) | n = 22 2,27 (16,32) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | -3,51 [-11,35; 4,33]; 0,3724 | |
| Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung²⁾³⁾ | | |
| <i>Baseline</i> Mittelwert (SD) | n = 26 68,80 (20,37) | n = 23 64,25 (20,64) |
| <i>Absolute Veränderung zu Woche 24</i> Mittelwert (SD) | n = 24 2,31 (16,70) | n = 22 6,57 (14,81) |
| Mittelwertsdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert | -3,02 [-10,11; 4,07]; 0,3950 | |

¹⁾ Full Analysis Set (Randomisierte Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ Nur für die Population der Kinder zwischen 12 und 13 Jahren; Anteil der Altersgruppe in Studie 106 bezogen auf die ITT-Population nicht berichtet

³⁾ Score von 0–100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität

⁴⁾ LS Mean Difference basierend auf einem MMRM-Modell: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht, Baseline-CFQ-R-Domänenwert, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt und Baseline-CFQ-R-Domänenwert x Studienzeitpunkt

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor;

Subgruppenanalysen für CFQ-R – Elternversion

Statistisch signifikante Interaktionen wurden für die Domänen körperliches Wohlbefinden (Region), Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung (jeweils vorangegangene Inhalation mit Bronchodilatoren) identifiziert. Aufgrund der geringen Subgruppengröße (N < 10 pro Studienarm) werden die Subgruppenergebnisse nicht herangezogen.

2.6.5 Sicherheit

Die Beobachtungsperiode für die dargestellten UE umfasste die Zeit ab erster Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Studie 106 oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie bei Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten. Die mediane Dauer der Exposition mit der Studienmedikation betrug in beiden Studienarmen 24 Wochen. Explizite Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor.

In Tabelle 26 sind die UE der Studie 106 zusammengefasst. Hinsichtlich des Anteils an Personen mit ≥ 1 UE des Grades 3 oder 4, SUE oder UE, das zum Therapieabbruch führte, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Anzumerken ist, dass einige berichteten SOC und PT (Tabelle 27) Symptome der CF umfassen. Es ist daher insbesondere bei den SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ nicht auszuschließen, dass Symptome aus der Endpunktkategorie Morbidität enthalten sind.

Tabelle 26: Zusammenfassung zum Auftreten von UE

| Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis ¹⁾ | Placebo N = 258 ²⁾ | TEZ/IVA N = 251 ²⁾ | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert |
|---|----------------------------------|----------------------------------|---|
| UE jeglichen Grades, n (%) | 245 (95,0) | 227 (90,4) | - |
| UE des Grades ≥ 3 , n (%) | 29 (11,2) | 22 (8,8) | 1,28 [0,76; 2,17]; 0,3524 ³⁾ |
| SUE, n (%) | 47 (18,2) | 31 (12,4) | 0,68 [0,45; 1,03]; 0,0690 ⁴⁾ |
| UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%) | 8 (3,1) | 7 (2,8) | 0,90 [0,33; 2,44]; 0,8353 ⁴⁾ |

¹⁾ Beobachtungsperiode: Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie bei Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten.

²⁾ Safety Set

³⁾ Relatives Risiko und p-Wert: eigene Berechnung (OpenEpi, Two by Two Table, Chi-Quadrat-Test)

⁴⁾ Relatives Risiko und p-Wert basierend auf generalisiertem linearem Modell mit Binominalverteilung und logarithmischer Link-Funktion, nicht adjustiert

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Subgruppenanalysen:

Für UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen. Für SUE wurde eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Geschlecht ($p = 0,0467$) identifiziert:

- Subgruppe Frauen: RR 0,95 [95%-KI 0,57; 1,58]; $p = 0,8445$
- Subgruppe Männer: RR 0,37 [95%-KI 0,17; 0,81]; $p = 0,0121$

Für UE des Grades 3 oder 4 liegen keine Interaktionstests vor.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades und UE des Grades 3 oder 4

Die UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz ≥ 10 % in Studie 106 sind in Tabelle 27 abgebildet. Die am häufigsten berichteten UE (PT) jeglichen Schweregrades waren infektiöse pulmonale Exazerbation der CF, Husten, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, vermehrter Auswurf, Pyrexie und Hämoptysis.

Tabelle 27: UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz $\geq 10\%$

| MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) ¹⁾ | Placebo N = 258²⁾ | TEZ/IVA N = 251²⁾ |
|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 175 (67,8) | 157 (62,5) |
| Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | 96 (37,2) | 75 (29,9) |
| Nasopharyngitis | 39 (15,1) | 42 (16,7) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | 159 (61,6) | 142 (56,6) |
| Husten | 84 (32,6) | 66 (26,3) |
| Vermehrter Auswurf | 42 (16,3) | 36 (14,3) |
| Hämoptysis | 35 (13,6) | 26 (10,4) |
| Schmerzen im Mund- und Rachenraum | 29 (11,2) | 22 (8,8) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 89 (34,5) | 83 (33,1) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 81 (31,4) | 60 (23,9) |
| Pyrexie | 32 (12,4) | 28 (11,2) |
| Fatigue | 31 (12,0) | 16 (6,4) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 48 (18,6) | 56 (22,3) |
| Kopfschmerzen | 37 (14,3) | 44 (17,5) |
| Untersuchungen | 75 (29,1) | 47 (18,7) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen | 41 (15,9) | 35 (13,9) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 36 (14,0) | 30 (12,0) |

¹⁾ Beobachtungsperiode: Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie bei Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten.

²⁾ Safety Set

Abkürzungen: CF: Zystische Fibrose; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis

Es traten hauptsächlich leichte und mittelschwere UE auf. UE des Grades 3 oder 4 betrafen neben den SOC Erkrankungen des Nervensystems und Untersuchungen vor allem respiratorische und gastrointestinale Erkrankungen. Die Inzidenz der UE des Grades 3 oder 4 bezogen auf einzelne PT oder SOC lag mit Ausnahme der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei $< 2\%$ (Tabelle 28).

Tabelle 28: UE des Grades 3 oder 4 mit einer Inzidenz $\geq 2\%$

| MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 UE Grad 3/4, n (%) ¹⁾ | Placebo N = 258²⁾ | TEZ/IVA N = 251²⁾ |
|--|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 16 (6,2) | 13 (5,2) |
| Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | 13 (5,0) | 12 (4,8) |

¹⁾ Beobachtungsperiode: Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie bei Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten.

²⁾ Safety Set

Abkürzungen: CF: Zystische Fibrose; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis

Schwerwiegende UE

Bezogen auf SOC und PT traten im Interventionsarm SUE nicht häufiger als im Kontrollarm auf (Tabelle 29). Die häufigsten SUE waren infektiöse pulmonale Exazerbation der CF. Daneben war Hämoptysis das einzige SUE mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ in einem der Behandlungsarme.

Tabelle 29: SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm

| MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 SUE, n (%) ¹⁾ | Placebo N = 258 ²⁾ | TEZ/IVA N = 251 ²⁾ |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 36 (14,0) | 25 (10,0) |
| Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | 32 (12,4) | 23 (9,2) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 1 (0,4) | 3 (1,2) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | 5 (1,9) | 3 (1,2) |
| Hämoptysis | 3 (1,2) | 3 (1,2) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 6 (2,3) | 1 (0,4) |
| Untersuchungen | 4 (1,6) | 1 (0,4) |

¹⁾ Beobachtungsperiode: Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie bei Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten.

²⁾ Safety Set

Abkürzungen: CF: Zystische Fibrose; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; SUE: schwerwiegendes unerwünschte Ereignis

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse gemäß Dossier, Modul 4

Bezogen auf die vom pU im Dossier als UE von besonderem Interesse (jeglichen Schweregrades) definierten UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen:

- Infektiöse pulmonale Exazerbation RR 0,80 [95%-KI 0,63; 1,03]; p = 0,0818
- Husten RR 0,81 [95%-KI 0,62; 1,06]; p = 0,1231
- Vermehrter Auswurf: RR 0,88 [95%-KI 0,59; 1,33]; p = 0,5448
- Hämoptysis: RR 0,76 [95%-KI 0,47; 1,23]; p = 0,2675
- Kopfschmerzen: RR 1,22 ([95%-KI 0,82; 1,83]; p = 0,3266
- Atemnot (7,0 % vs. 6,4 %): RR 0,91 [95%-KI 0,48; 1,75]; p = 0,7857
- Übelkeit (7,0 % vs. 9,2 %): RR 1,31 [95%-KI 0,73; 2,37]; p = 0,3666

Für die UE von besonderem Interesse zeigten die Interaktionstests für keine der definierten Subgruppenfaktoren statistisch signifikante Ergebnisse.

Erhöhte Transaminasen

Erhöhte Transaminasen wurden im Studienbericht der Studie 106 als UE von besonderem Interesse beschrieben. Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: UE von besonderem Interesse gemäß Studienbericht: erhöhte Transaminasen

| UE von besonderem Interesse: erhöhte Transaminasen Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) ¹⁾ | Placebo N = 258 ²⁾ | TEZ/IVA N = 251 ²⁾ |
|---|--|--|
| ALT oder AST | n = 257 | n = 249 |
| > 5 bis ≤ 8 x ULN | 3 (1,2) | 1 (0,4) |
| > 8 x ULN | 2 (0,8) | 0 |
| ALT oder AST > 3 x ULN mit Gesamtbilirubin > 2 x ULN | n = 257 1 (0,4) | n = 249 0 |

¹⁾ Beobachtungsperiode: Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie bei Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten.

²⁾ Safety Set

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalbereichs

In Tabelle 31 sind die Ergebnisse zu der UE-Gruppe „erhöhte Transaminasen“ gemäß SAP-Definition dargestellt. Bei 4 % der Patientinnen und Patienten unter TEZ/IVA und bei 6 % unter Placebo wurde ≥ 1 UE „erhöhte Transaminasen“ berichtet. Bei einer/m Patientin/Patienten in der Interventionsgruppe (0,4 %) und 2 Patientinnen/Patienten in der Kontrollgruppe (0,8 %) wurden die Ereignisse als schwer eingestuft. Keines der Ereignisse wurde als SUE oder tödlich klassifiziert.

Tabelle 31: UE-Gruppe: erhöhte Transaminasen

| UE erhöhte Transaminasen¹⁾, Preferred Term Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) ²⁾ | Placebo N = 258 ³⁾ | TEZ/IVA N = 251 ³⁾ |
|--|--|--|
| Erhöhte Transaminasen jeglichen Schweregrades | 15 (5,8) | 10 (4,0) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 13 (5,0) | 8 (3,2) |
| Aspartat-Aminotransferase erhöht | 12 (4,7) | 7 (2,8) |
| Hypertransaminämie | 0 | 1 (0,4) |
| Erhöhte Transaminasen des Grades 3 oder 4 | 2 (0,8) | 1 (0,4) |
| Therapieabbruch aufgrund erhöhter Transaminasen | 2 (0,8) | 1 (0,4) |
| SUE erhöhte Transaminasen | 0 | 0 |

¹⁾ Gemäß SAP definiert als PT Alanin-Aminotransferase abnormal, PT Alanin-Aminotransferase erhöht, PT Aspartat-Aminotransferase abnormal, PT Aspartat-Aminotransferase erhöht, PT Transaminasen abnormal, PT Transaminasen erhöht, PT Leberfunktionstest abnormal, PT Leberfunktionstest erhöht, PT Hypertransaminämie, PT Hepatisches Enzym abnormal, PT Hepatisches Enzym erhöht.

²⁾ Beobachtungsperiode: Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie bei Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten

³⁾ Safety Set

Abkürzungen: TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von TEZ/IVA und IVA

Gemäß Zulassung ist TEZ/IVA als Kombinationsbehandlung mit IVA zur Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren indiziert, die

- homozygot für die *F508del*-Mutation sind (AWG A) oder
- heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* und *3849+10kbC→T* (AWG B).

Mit der Zulassung von TEZ/IVA findet eine AWG-Erweiterung der Monotherapie IVA für die Kombinationstherapie mit TEZ/IVA statt. In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt die Bewertung der beiden Arzneimittel TEZ/IVA und IVA für das AWG A. Die Nutzenbewertung für das AWG B ist in einem separaten Dokument abgebildet.

Die Studienpopulation der pivotalen Studie 106 entspricht im Wesentlichen der Zulassungspopulation für das AWG A. Patientinnen und Patienten, die bereits mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt worden sind, waren nicht in der Studienpopulation eingeschlossen. Inwieweit die Ergebnisse der Studie 106 auf die mit Lumacaftor/Ivacaftor vorbehandelten Patientinnen und Patienten übertragbar sind, ist unklar, sodass keine Aussagen für diese Population getroffen werden können.

3.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung für das AWG A stützt sich auf eine abgeschlossene randomisiert kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von TEZ/IVA in Kombination mit IVA im Vergleich zu Placebo in der Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation des *CFTR*-Gens sind (Studie 106). Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach Alter, Geschlecht und FEV1 zum Zeitpunkt des Screenings. Die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 24 Wochen. Daran schloss sich eine vierwöchige Sicherheitsnachbeobachtung an. Für Patientinnen und Patienten, die nach Behandlungsabschluss in der Studie 106 in die unkontrollierte Extensionsstudie eingeschlossen wurden, entfiel die Sicherheitsnachbeobachtung.

Der primäre Endpunkt der Studie 106 war die Veränderung im Lungenfunktionsparameter forciertes Einsekundenvolumen gemessen als absolute Veränderung im prozentualen Anteil des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens nach 24-wöchiger Behandlung. Als weitere Endpunkte, die in der Nutzenbewertung als patientenrelevant betrachtet werden, liegen Daten zu pulmonalen Exazerbationen, Veränderungen im BMI, Veränderungen in den Domänen des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised und zum Auftreten unerwünschter Ereignisse und zu Todesfällen vor. Die Endpunkte wurden bis zur Safety-Follow-up-Visite (28 Tage nach letzter Studiendosis) erhoben, sofern die Patientinnen und Patienten nicht in die Extensionsstudie wechselten. Bei Wechsel in die Extensionsstudie war die Studienvisite zu Woche 24 der letzte Erhebungszeitpunkt für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität.

In der Studie 106 wurden weitere Endpunkte (z. B. SF-12, Schlafqualität, Symptomveränderungen basierend auf einem Patiententagebuch) erhoben, die in Abhängigkeit der Operationalisierung als

patientenrelevant erachtet werden können. Als sehr kritisch wird bewertet, dass Auswertungen zu diesen Endpunkten gemäß SAP nicht geplant waren und nicht durchgeführt wurden. Angaben zur genauen Operationalisierung der Endpunkte und der Datenqualität der Ergebnisse liegen nicht vor, sodass keine umfassende Beurteilung dieser Endpunkte vorgenommen werden konnte und somit nicht abgeschätzt werden kann, welche Endpunkte zusätzliche Informationen zu patientenrelevanten Effekten für die Nutzenbewertung liefern würden. Der pU gibt keine Erklärung, warum diese Daten erhoben, jedoch nicht ausgewertet wurden.

Studienpopulation

Gemäß Einschlusskriterien umfasste die Studienpopulation CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit einer homozygoten *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen, die im Lungenfunktionstest FEV1%-Werte zwischen $\geq 40\%$ und $\leq 90\%$ erreichten und eine stabile Symptomatik aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit einer stark eingeschränkten Leberfunktion waren von der Studienpopulation ausgeschlossen. Insgesamt wurden 251 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 259 in den Kontrollarm randomisiert. 3 Personen im Interventionsarm und 2 Personen im Kontrollarm wurden aufgrund des falschen Genotyps von den Auswertungen zur Wirksamkeit ausgeschlossen. Eine weitere Person im Kontrollarm wurde nicht mit der Studienmedikation behandelt. Insgesamt wurden im Interventionsarm 248 und im Kontrollarm 256 Patientinnen und Patienten (Full Analysis Set) für die Analysen zur Wirksamkeit berücksichtigt. Das Safety Set, definiert als alle Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation, umfasste in der Interventionsgruppe 251 und in der Kontrollgruppe 258 Patientinnen und Patienten. Im Interventionsarm brachen 6 % und im Kontrollarm 7 % der Patientinnen und Patienten die Studie frühzeitig ab. Detaillierte Angaben zur Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten liegen nicht vor.

Das Alter der Patientinnen und Patienten betrug im Median 25 Jahre, wobei etwa ein Viertel der Studienpopulation jünger als 18 Jahre war. Die Patientinnen und Patienten wiesen im Median einen BMI von 21 auf. Der größte Anteil der Patientinnen und Patienten (61 %) erzielte zu Studienbeginn FEV1%-Werte im Bereich von $\geq 40\%$ bis $< 70\%$ und 27 % der Patientinnen und Patienten FEV1%-Werte von $\geq 70\%$ bis $\leq 90\%$. Schlechtere Werte (FEV1% $< 40\%$) wurden für 9 % der Patientinnen und Patienten berichtet, während sie bei einem sehr geringen Anteil (3 % bzw. 1 %) zu Baseline über 90 % lagen. Über 70 % der Patientinnen und Patienten waren *Pseudomonas-aeruginosa*-positiv.

Pankreasinsuffizienz wurde bei den meisten Patientinnen und Patienten (98 % bzw. 97 %) in der Anamnese berichtet. Informationen zur Anzahl an pulmonalen Exazerbationen in der Vergangenheit liegen nicht vor.

Zu Studienbeginn wurden inhalative Bronchodilatoren von den meisten Patientinnen und Patienten (90 %) eingesetzt. Die Hälfte der Studienpopulation inhalierte mit hypertoner Kochsalzlösung. Leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich in der Inhalation von Kortikosteroiden und Antibiotika: Inhalative Kortikosteroide wurden bei 56 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 63 % im Kontrollarm verwendet, ähnliche Anteile in den Behandlungsarmen wurden zu Studienbeginn für die Verwendung von inhalativen Antibiotika beobachtet.

Subgruppen

Der Einfluss verschiedener Patientencharakteristika auf die Studienergebnisse wurde im Dossier in Subgruppenanalysen untersucht. Die gewählten Faktoren (Alter, Geschlecht, FEV1% zu Baseline, Region, vorangegangene Antibiotika-Inhalation, vorangegangene Inhalation mit Bronchodilatoren, vorangegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung, vorangegangene Kortikosteroid-Inhalation, *Pseudomonas-aeruginosa*-Status zu Baseline) wurden im SAP bereits für den primären Endpunkt als Subgruppenfaktoren definiert. Dabei entspricht die Definition der Subgruppen für Alter und Geschlecht der Definition der Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung. Unklar ist, warum der pU bei dem Subgruppenfaktor FEV1% von der a priori definierten Subgruppeneinteilung (< 40 % vs. 40 – < 70 % vs. ≥ 70 %) abweicht und nur die Subgruppen FEV1% < 40 % und FEV1% ≥ 40 % im Dossier gegenüberstellt. Der Verzicht auf die Analysen der Subgruppen FEV1% 40 – < 70 % und FEV1% ≥ 70 % erscheint unter Berücksichtigung des Einschlusskriteriums hinsichtlich FEV1% von 40–90 % und der vorgenommenen stratifizierten Randomisierung nach FEV1% (< 70 % vs. ≥ 70 %) nicht plausibel.

Insgesamt wurden basierend auf der Anzahl an untersuchten Endpunkten und Subgruppenfaktoren mehr als 300 Interaktionstests durchgeführt. Dies ist bei der Interpretation der Interaktionstests zu berücksichtigen. In Hinblick auf die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse ist zudem zu beachten, dass, wie oben ausgeführt, einige Subgruppen (Subgruppe FEV1% < 40 %, Subgruppe keine Bronchodilatation zu Baseline, Subgruppe < 18 Jahre; Subgruppe Nordamerika und Subgruppe *Pseudomonas-aeruginosa*-negativ) jeweils nur circa 10–25 % der Patientinnen und Patienten aus der Studienpopulation umfassen. So sind z. B. in der Subgruppe FEV1% < 40 % nur 23 bzw. 24 Personen pro Studienarm und in der Subgruppe keine vorangegangene Inhalation mit Bronchodilatoren 27 bzw. 22 Personen pro Studienarm enthalten (vgl. Tabelle 14), auf deren Grundlage keine abschließende Beurteilung des Subgruppenfaktors möglich ist.

Studienmedikation

Die Studienmedikation wurde in der Studie 106 für 24 Wochen verabreicht. Die Studienmedikation bestand in der Interventionsgruppe aus einer Tablette TEZ 100 mg / IVA 150 mg qd plus einer Tablette IVA 150 mg qd und in der Kontrollgruppe aus entsprechenden Placebo-Tabletten. 6 % bzw. 7 % der Patientinnen und Patienten brachen im Interventions- bzw. Kontrollarm die Studienmedikation frühzeitig ab. Die mediane Behandlungsdauer war mit 24 Wochen zwischen den Gruppen vergleichbar, wobei die meisten Patientinnen und Patienten eine Behandlungsdauer zwischen 16 und 24 Wochen (62 % im TEZ/IVA-Arm und 67 % im Kontrollarm) bzw. über 24 Wochen (33 % im TEZ/IVA-Arm und 28 % im Kontrollarm) aufwiesen. Die maximale Behandlungsdauer wurde mit 26 bzw. 25 Wochen im Interventions- bzw. Kontrollarm angegeben.

Häufig verwendete Begleitmedikationen während der Studie waren Pankreatin, Dornase alfa, Salbutamol, Antibiotika und Kochsalzlösung. Anpassungen der Begleittherapien im Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn wurden vorgenommen, wobei die im Protokoll definierten Vorgaben hinsichtlich einer stabilen Begleitmedikation beachtet werden mussten. Diese betrafen vor allem den Verzicht auf den Beginn einer Langzeittherapie mit einem neuen Medikament und das Beibehalten der bisherigen inhalativen Antibiotikatherapie (siehe Tabelle 2).

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird aufgrund des randomisiert kontrollierten Studiendesigns mit adäquater Verblindung als niedrig bewertet.

Statistische Methoden

Das primäre Studienziel der Studie 106 war der Nachweis der Überlegenheit von TEZ/IVA plus IVA gegenüber Placebo basierend auf dem Endpunkt absolute Veränderung im FEV1% nach 24 Wochen Studienbehandlung. Die Studie wurde für den primären Endpunkt FEV1% und den sekundären Endpunkt pulmonale Exazerbationen gewertet.

Die Analysen der Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität wurden im Full Analysis Set durchgeführt, definiert als randomisierte Patientinnen und Patienten mit einer *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation. Auch wenn generell Abweichungen von der ITT-Analyse kritisch betrachtet werden, wird im vorliegenden Fall nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen, da der Anteil der nicht in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten mit 1 % ($n = 6$) relativ niedrig und in jedem Studienarm gleich hoch ausfiel und zudem die Gründe für die Nichtberücksichtigung nicht systematisch unterschiedlich waren. 5 Patientinnen und Patienten wurden insgesamt aufgrund des falschen Genotyps ausgeschlossen, eine weitere Person erhielt keine Studienmedikation.

Die Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurden im Safety Set durchgeführt, definiert als alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation. Nur eine Person im Kontrollarm wurde nicht behandelt; in der Interventionsgruppe umfasst das Safety Set alle randomisierten Patientinnen und Patienten.

Die Analyse der kontinuierlichen Variablen wurde anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) durchgeführt, d. h. dass die Messwerte aller Studienvisiten berücksichtigt wurden und nicht nur die der letzten Visite. Dem Modell liegt die Annahme zugrunde, dass fehlende Werte zufällig auftreten. Inwieweit die *missing at random*-Annahme im vorliegenden Fall plausibel ist, wurde nicht begründet. Modelle mit alternativen Annahmen wurden nicht vorgelegt. Da der Anteil an fehlenden Werten in den Analysen mit < 10 % eher gering ausgeprägt war, wird jedoch von keinem erhöhten Verzerrungspotential durch fehlende Werte ausgegangen.

Weitere Informationen

Über 90 % der Patientinnen und Patienten wechselten nach Abschluss der Studie 106 in die TEZ/IVA-Extensionsstudie VX14-661-110. In dieser unkontrollierten Studie werden Patientinnen und Patienten mit homozygoter und heterozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen untersucht, die zuvor an verschiedenen TEZ/IVA-Studien teilgenommen haben. Es liegen zwei Interimsanalysen vor (Datenschnitt 6. März 2017 und Datenschnitt 14. November 2017).

Auswertungen der Extensionsstudie getrennt nach Ursprungsstudie wurden nur für die Endpunkte zur Wirksamkeit vorgenommen. Die Ergebnisse zu UE und u. a. Angaben zur Behandlungsdauer in der Extensionsstudie wurden nur zusammengefasst über alle Patientinnen und Patienten berichtet. Aufgrund dessen, dass mit der Studie 106 kontrollierte Daten zu TEZ/IVA plus IVA über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen vorliegen, die Extensionsstudie kein vollständiges Bild der Interventionseffekte zu Wirksamkeit und Sicherheit ermöglicht und generell mit einer sehr niedrigen Aussagekraft verbunden ist, werden die Ergebnisse der Extensionsstudie VX14-661-110 nicht in der Nutzenbewertung herangezogen.

3.3 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit von TEZ/IVA in Kombination mit IVA legte der pU Daten zu Todesfällen, Veränderungen im FEV1%, pulmonalen Exazerbationen sowie Veränderungen im BMI und der Domäne Atmungssystem des CFQ-R vor. Die vom FEV1% abgeleiteten Endpunkte absolute Veränderung im FEV1%, relative Veränderung im FEV1% und Verbesserung im FEV1% um $\geq 3\%$, $\geq 5\%$ und $\geq 10\%$ werden als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens bewertet (siehe Tabelle 6).

Neben der Domäne Atmungssystem werden die Symptomdomänen des CFQ-R Gewichtsprobleme und gastrointestinale Symptome in der Nutzenbewertung ebenfalls für die Kategorie Morbidität herangezogen. Zu beachten ist, dass die (post-hoc ausgewerteten) Ergebnisse der CFQ-R-Elternversion in der Nutzenbewertung nur ergänzend betrachtet werden, da mit den Daten der CFQ-R-Kinderversion Informationen zur Selbsteinschätzung der Symptome bzw. Lebensqualität für die entsprechende Altersklasse zur Verfügung stehen, die der Fremdeinschätzung vorgezogen werden.

Interventionseffekte bezogen auf die Kategorien Mortalität und Morbidität

Todesfälle traten innerhalb der 24-wöchigen Studiendauer nicht auf. Bezogen auf die patientenrelevanten Endpunkte der Morbidität wurden folgende Effekte beobachtet:

Unter TEZ/IVA plus IVA reduzierte sich das Risiko für pulmonale Exazerbationen statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo (HR 0,64 [95%-KI 0,46; 0,88]). Auch bezogen auf die Anzahl der aufgetretenen Exazerbationen zeigte sich ein Vorteil für TEZ/IVA plus IVA (Rate Ratio 0,65 [95%-KI 0,48; 0,88]). Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Das Verzerrungspotential für die Endpunkte der pulmonalen Exazerbationen wird als niedrig bewertet.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung des BMI bzw. z-Score des BMI nach 24 Wochen beobachtet. Das Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zeigte sich basierend auf der Analyse der Daten der Selbsteinschätzung im MMRM ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für TEZ/IVA plus IVA im Vergleich zu Placebo (Hedges g 0,42 [95%-KI 0,25; 0,60]). Die Responder-Analyse zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte in der Domäne Atmungssystem bestätigt das Ergebnis (RR 1,44 (95%-KI 1,16; 1,78)). In den Domänen Gewichtsprobleme und gastrointestinale Symptome zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA plus IVA gegenüber Placebo. Die Ergebnisse für die Symptomdomänen des CFQ-R sind mit einem niedrigen Verzerrungspotential verbunden.

Anhand der Fremdeinschätzung durch die Eltern bzw. Betreuungsperson konnte kein Unterschied in den Symptomdomänen zwischen den Gruppen beobachtet werden.

Subgruppenanalysen

Bezogen auf die Endpunkte der Morbidität zeigte sich kein konsistentes Bild hinsichtlich einer Effektmodifikation: Eine Effektmodifikation durch das Alter wurde für die Rate pulmonaler Exazerbationen und die absolute Veränderung in der CFQ-R-Domäne Atmungssystem identifiziert, wobei der in den Hauptanalysen beobachtete statistisch signifikante Vorteil von TEZ/IVA plus IVA sich nur in der Altersklasse ≥ 18 Jahre zeigte. Eine statistisch signifikante Interaktion mit Geschlecht

zeigte sich für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation. Diese war mit einem statistisch signifikanten Vorteil von TEZ/IVA plus IVA in der Subgruppe der Jungen und Männer verbunden. Für die Domäne Atmungssystem wurde eine weitere Interaktion mit dem *Pseudomonas-aeruginosa*-Status berichtet, wobei nur bei Patientinnen und Patienten mit positivem Status statistisch signifikante Effekte gemessen wurden. Interaktionen mit dem Faktor vorangegangene Antibiotika-Therapie wurden für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation und der absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Atmungssystem beobachtet. Der statistisch signifikante Effekt zeigte sich nur in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Antibiotika-Inhalation. Bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Inhalation mit Bronchodilatoren wurde bei statistisch signifikanter Interaktion in der Domäne Gewichtsprobleme ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Intervention beobachtet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei geringem Verzerrungspotential zeigte sich in der Studie 106 ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA in Kombination mit IVA gegenüber Placebo hinsichtlich der pulmonalen Exazerbationen und in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R. In den Endpunkten BMI, Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation sowie den CFQ-R-Domänen Gewichtsprobleme und gastrointestinale Symptome wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Eine abschließende Aussage zu Subgruppeneffekten lässt sich anhand der beobachteten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der adressierten Limitationen der Subgruppenanalysen (siehe Kapitel 3.2.) nicht ableiten.

Es ist zu beachten, dass neben den hier berichteten Effekten in der Kategorie Morbidität weitere potentiell patientenrelevante Endpunkte in der Studie 106 gemessen wurden, zu denen keine Informationen vorliegen.

3.4 Lebensqualität

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU Daten des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised-Fragebogens vor, die anhand von Selbsteinschätzungen (Fragebogenversion für Jugendliche/Erwachsene und Version für Kinder) und durch Fremdeinschätzungen (Fragebogenversion für Eltern bzw. Betreuungsperson) gewonnen wurden. Die Ergebnisse zu den 9 Domänen der Lebensqualität des CFQ-R werden für die Nutzenbewertung in der Kategorie Lebensqualität herangezogen. Wie bereits unter Morbidität ausgeführt, werden die Daten der Fremdeinschätzung nur ergänzend betrachtet.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie 106 wurde der SF-12 eingesetzt. Auswertungen dazu liegen nicht vor, sodass der Interventionseffekt auf diesen Endpunkt nicht bewertet werden kann.

Interventionseffekt bezogen auf die Kategorie Lebensqualität

Für 5 der 9 CFQ-R-Domänen der Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung und soziale Einschränkungen) wurde ein statistisch signifikanter Effekt in der absoluten Veränderung zu Baseline zugunsten von TEZ/IVA plus IVA beobachtet. Unter Berücksichtigung der Effektgröße basierend auf Hedges g werden die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen als nicht klinisch relevant eingeschätzt. Das Verzerrungspotential wird für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Basierend auf der Fremdeinschätzung zeigte sich für keine CFQ-R-Domäne ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Lebensqualität.

Subgruppenanalysen

Bezogen auf die Selbsteinschätzung wurden für 4 der 5 Domänen mit statistisch signifikanten Effekten in der Hauptanalyse (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) statistische Interaktionen mit Subgruppenfaktoren identifiziert. Dabei wurden für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung in den Subgruppenanalysen nach Alter für die Subgruppe ≥ 18 Jahre numerisch etwas größere Effekte gemessen als in der Hauptanalyse, während bei jüngeren Patientinnen und Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde. Gleiches gilt für den Faktor vorangegangene Kortikosteroid-Inhalation bei den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung. Der signifikante Effekt in der Hauptanalyse zeigte sich (numerisch) stärker ausgeprägt in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroid-Inhalation, aber nicht in der Subgruppe ohne Kortikosteroid-Inhalation. Zudem wurde für die Domäne körperliches Wohlbefinden in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Antibiotika-Inhalation und in der Subgruppe ohne vorangegangene Inhalation mit Kochsalzlösung ein numerisch größerer Effekt als in den Hauptanalysen beobachtet. Der statistisch signifikante Interventionseffekt zeigte sich für die Domäne Vitalität nur in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Bronchodilatation, nicht bei Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Bronchodilatation.

Von der Hauptanalyse abweichende Ergebnisse wurden für die Domäne Rollenfunktion beobachtet. Während in der Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied gemessen wurde, zeigte sich in der Altersklasse < 18 Jahre ein statistisch signifikanter Nachteil und in der Altersklasse ≥ 18 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA plus IVA.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bei geringem Verzerrungspotential zeigten sich in der Studie 106 für 5 von 9 CFQ-R-Domänen der Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile von TEZ/IVA plus IVA. Die Effektgrößen werden jedoch als nicht klinisch relevant eingeschätzt.

Anhand der vorliegenden Interaktionstests und Subgruppenanalysen können keine abschließenden Aussagen zu Subgruppeneffekten getroffen werden. Die beobachteten Ergebnisse in den Subgruppenanalysen nach Alter, vorangegangener Inhalation mit Antibiotika oder Bronchodilatation sind möglicherweise durch die geringen Subgruppengrößen getriggert. Die für 4 der 9 CFQ-R-Domänen der Lebensqualität beobachteten statistisch signifikanten Interaktionen mit dem Faktor Inhalation von Kortikosteroiden zu Baseline zeigte sich bei keinem der Endpunkte der Kategorie der Morbidität. Zufällige Effekte können nicht ausgeschlossen werden.

Zu beachten ist, dass in der Studie 106 weitere patientenrelevante Endpunkte gemessen wurden, zu denen keine Informationen vorliegen.

3.5 Sicherheit

Die Sicherheitsbewertung von TEZ/IVA und IVA basiert auf den UE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Safety-Follow-up-Visite, bis 28 Tage nach Beendigung der Studien-

medikation oder bis einen Tag vor der Einnahme der ersten Studienmedikation in der Extensionsstudie aufgetreten sind. Die Dauer der Exposition mit der Studienmedikation betrug in beiden Studienarmen im Median 24 Wochen. Explizite Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich bei den berichteten UE zum großen Teil um charakteristische Symptome des Krankheitsbildes CF handelt. Daher ist für eine aussagekräftige Bewertung der Sicherheit das kontrollierte Studiendesign von besonderer Bedeutung.

Bezogen auf den Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE des Grades ≥ 3 , SUE oder Therapieabbruch aufgrund von UE wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet. Zu den am häufigsten berichteten UE gehören infektiöse pulmonale Exazerbation der CF, Husten, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, vermehrter Auswurf, Pyrexie und Hämoptysis, wobei hauptsächlich leichte und mittelschwere UE auftraten. Die Inzidenz der UE des Grades 3 oder 4 lag mit Ausnahme des UE infektiöse pulmonale Exazerbation der CF, die bei etwa 5 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen auftrat, unter 2 %. Die häufigsten SUE waren mit 9 % bzw. 12 % im Interventions- bzw. Kontrollarm ebenfalls infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF. Daneben war Hämoptysis das einzige SUE mit einer Inzidenz ≥ 1 %; Hämoptysis ist in beiden Behandlungsgruppen bei 3 Patientinnen oder Patienten aufgetreten.

UE von besonderem Interesse wurden in der Studie nicht präspezifiziert. Die vom pU im Nutzen-dossier definierten UE von besonderem Interesse waren infektiöse pulmonale Exazerbation, Husten, Hämoptysis, vermehrter Auswurf, Atemnot, Übelkeit und Kopfschmerzen. Sie beziehen sich damit größtenteils auf respiratorische Symptome. Statistisch signifikante Unterschiede wurden nicht gezeigt.

Hepatotoxizität wird im Zusammenhang mit IVA von der EMA diskutiert und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit erhöhten Transaminasewerten war mit 4 % unter TEZ/IVA plus IVA und 6 % unter Placebo vergleichbar. Keines dieser Ereignisse wurde als SUE klassifiziert. In beiden Behandlungsarmen wiesen unter 1 % der Patientinnen und Patienten erhöhte Transaminasen des Grades 3 oder 4 auf oder brachen die Therapie aufgrund dessen ab. Ebenso war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ALT- oder AST-Werten $> 5 \times \text{ULN}$ und ALT- oder AST-Werten $> 3 \times \text{ULN}$ mit Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ gering.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests und Subgruppenanalysen wurden für SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie für die im Dossier dargestellten UE von besonderem Interesse durchgeführt. Für SUE zeigte sich eine Interaktion mit dem Faktor Geschlecht, wobei der Effekt in der Subgruppe der Männer und Jungen statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA plus IVA ausfiel.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die in der Studie 106 beobachteten UE beziehen sich hauptsächlich auf Infektionen und Erkrankungen der Atemwege und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des Nervensystems, wobei die meisten UE mit einem leichten oder moderaten Schweregrad assoziiert waren. Verbunden mit einem niedrigen Verzerrungspotential zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor darf nur von ärztlichem Personal eingeleitet werden, das Erfahrung in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose hat.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die

- homozygot für die *F508del*-Mutation sind (AWG A) oder
- heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* und *3849+10kbC→T* (AWG B).

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor bezieht sich auf das AWG A und basiert auf der zulassungsbegründenden Studie VX14-661-106. Es handelt sich bei der Studie VX14-661-106 um eine 24-wöchige randomisiert kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich zu Placebo in der Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre, die homozygot für die *F508del*-Mutation des *CFTR*-Gens sind.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse nach 24 Wochen Behandlung der Studie VX14-661-106

| Endpunkt | TEZ/IVA plus IVA versus Placebo Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert | Effekt |
|---|---|--------------------|
| Mortalität | | |
| Todesfälle | Keine Ereignisse aufgetreten | n. b. |
| Morbidität | | |
| Pulmonale Exazerbationen | HR ¹⁾ 0,64 [0,46; 0,88]; 0,0069 Rate Ratio ²⁾ 0,65 [0,48; 0,88]; 0,0054 | $\uparrow\uparrow$ |
| Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation | HR ¹⁾ 0,78 [0,45; 1,37]; 0,3878 Rate Ratio ²⁾ 0,78 [0,44; 1,36]; 0,3801 | \leftrightarrow |
| BMI | Mittelwertsdifferenz ³⁾ 0,06 [-0,08; 0,19]; 0,4127 | \leftrightarrow |
| BMI-z-Score ⁴⁾ | Mittelwertsdifferenz ³⁾ -0,04 [-0,15; 0,07]; 0,4713 | \leftrightarrow |
| Domäne Atmungssystem des CFQ-R ⁵⁾ | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ 5,11 [3,20; 7,02]; < 0,0001 Hedges g: 0,42 [0,25; 0,60] RR ⁸⁾ 1,44 [1,16; 1,78]; 0,0009 | $\uparrow\uparrow$ |
| Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R ^{5,7)} | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ 0,51 [-2,89; 3,90]; 0,7695 | \leftrightarrow |
| Gastrointestinale Domäne des CFQ-R ⁵⁾ | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ -0,10 [-1,93; 1,72]; 0,9109 | \leftrightarrow |

| Endpunkt | TEZ/IVA plus IVA versus Placebo Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert | Effekt |
|---|--|------------------|
| Lebensqualität | | |
| Domäne körperliches Wohlbefinden des CFQ-R ⁵⁾ | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ 3,85 [1,88; 5,82]; 0,0001 Hedges g: 0,31 [0,13; 0,49] | ↑↑ ⁹⁾ |
| Domäne Vitalität des CFQ-R ^{5,7)} | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ 2,30 [0,10; 4,49]; 0,0401 Hedges g: 0,16 [-0,03; 0,34] | ↑↑ ⁹⁾ |
| Domäne Gefühlslage des CFQ-R ⁵⁾ | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ 0,59 [-1,02; 2,21]; 0,4714 | ↔ |
| Domäne Körperbild des CFQ-R ⁵⁾ | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ -0,51 [-2,31; 1,29]; 0,5773 | ↔ |
| Domäne Essstörungen des CFQ-R ⁵⁾ | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ 1,05 [-0,59; 2,70]; 0,2094 | ↔ |
| Domäne Therapiebelastung des CFQ-R ⁵⁾ | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ 3,37 [1,65; 5,10]; 0,0001 Hedges g: 0,31 [0,14; 0,49] | ↑↑ ⁹⁾ |
| Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R ^{5,7)} | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ 3,20 [1,15; 5,24]; 0,0022 Hedges g: 0,24 [0,05; 0,42] | ↑↑ ⁹⁾ |
| Domäne Rollenfunktion des CFQ-R ^{5,7)} | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ 1,53 [-0,31; 3,37]; 0,1030 | ↔ |
| Domäne soziale Einschränkungen des CFQ-R ⁵⁾ | Mittelwertsdifferenz ⁶⁾ 1,52 [0,03; 3,01]; 0,0452 Hedges g: 0,16 [-0,01; 0,34] | ↑↑ ⁹⁾ |
| Nebenwirkungen | | |
| UE des Grades ≥ 3 | RR ¹⁰⁾ 1,28 [0,76; 2,17]; 0,3524 | ↔ |
| SUE | RR ¹¹⁾ 0,68 [0,45; 1,03]; 0,0690 | ↔ |
| UE, das zum Therapieabbruch führte | RR ¹¹⁾ 0,90 [0,33; 2,44]; 0,8353 | ↔ |

¹⁾ Hazard Ratio und p-Wert basierend auf Cox Proportional Hazard Regression, adjustiert für Geschlecht, Altersklasse und Baseline-FEV1%

²⁾ Rate Ratio und p-Wert basierend auf negativem Binomialregressionsmodell, adjustiert für Geschlecht, Altersklasse und Baseline-FEV1%

³⁾ Mittelwertsdifferenz der absoluten Veränderung zu Baseline: LS Mean Difference basierend auf einem MMRM: adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Interaktion zwischen Baseline-BMI und Visite

⁴⁾ Nur für Altersklasse < 20 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings

⁵⁾ Selbsteinschätzung; Score von 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik

⁶⁾ Mittelwertsdifferenz der absoluten Veränderung zu Baseline: LS Mean Difference basierend auf einem MMRM: adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline-CFQ-R-Domänenwert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Interaktion zwischen Baseline-CFQ-R-Domänenwert und Visite

⁷⁾ Domäne ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten

⁸⁾ Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte in der Domäne Atmungssystem: Relatives Risiko und p-Wert basierend auf generalisiertem linearem Modell mit Binominalverteilung und logarithmischer Link-Funktion, nicht adjustiert

⁹⁾ Basierend auf Hedges g ist der Effekt klinisch nicht relevant.

¹⁰⁾ Relatives Risiko und p-Wert: eigene Berechnung (OpenEpi, Two by Two Table, Chi-Quadrat-Test)

¹¹⁾ Relatives Risiko und p-Wert basierend auf generalisiertem linearem Modell mit Binominalverteilung und logarithmischer Link-Funktion, nicht adjustiert

Abkürzungen: BMI: Body mass index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; IVA: Ivacaftor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; n. b.: nicht beurteilbar; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Referenzen

1. **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**. Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme; Lumacaftor/Ivacaftor [unveröffentlicht]. 2012.
2. **Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, et al.** Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012;11(1):24-29.
3. **Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP)**. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. London (GBR): European Medicines Agency (EMA); 2009. [Zugriff: 04.02.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf.
4. **European Medicines Agency (EMA)**. Symkevi: European public assessment report EMEA/H/C/004682/0000 [online]. 26.07.2018. London (GBR): EMA. [Zugriff: 09.01.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. **European Medicines Agency (EMA)**. Symkevi: European public assessment report, product information EMEA/H/C/004682/0000; Anhang I; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 22.11.2018. London (GBR): EMA. [Zugriff: 04.02.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf.
6. **Goss CH, Quittner AL**. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(4):378-386.
7. **Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB**. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):179-187.
8. **Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, et al.** A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52(4):313-317.
9. **Herold G, Ross M, Sauer W, Truckenbrodt J**. Mukoviszidose. In: Herold G (Ed). *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Herold; 2018. S. 507-508.
10. **Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H**. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326(18):1187-1191.
11. **Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB**. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332(13):848-854.
12. **Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al.** CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000(314):1-27.
13. **Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC**. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):345-352.
14. **Mangiapane S, Garrido MV**. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung [online]. Köln (GER): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2009. [Zugriff: 04.02.2019]. (Health Technology Assessment; Band 91). URL: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf.

15. **Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al.** Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-338.
16. **Modi AC, Quittner AL.** Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 2003;28(8):535-545.
17. **Quittner AL.** Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4(6):326-331.
18. **Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M.** Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest* 2005;128(4):2347-2354.
19. **Quittner AL, Modi AC, Cruz I.** Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev* 2008;9(3):220-232.
20. **Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihaara J, Montgomery AB.** Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest* 2009;135(6):1610-1618.
21. **Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB.** Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med* 2002;21(9):1271-1287.
22. **Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D.** Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:97.
23. **Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al.** Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56(10):746-750.
24. **Vertex Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with Ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-661-106; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
25. **Vertex Pharmaceuticals.** Übersicht der p-Werte der Interaktionstests der Studie VX14-661-106 bzw. der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 [unveröffentlicht]. 2018.
26. **Vertex Pharmaceuticals.** Zusatzanalysen der Studie VX14-661-106 [unveröffentlicht]. 2017.
27. **Vertex Pharmaceuticals Limited.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi); Modul 4 A; Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 02.11.2018.
28. **Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG Jr.** Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993;15(2):75-88.