

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

**Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor
– AWG B**

Datum der Veröffentlichung: 1. März 2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Einführung	7
2 Nutzenbewertung	8
2.1 Fragestellung.....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien im AWG B.....	8
2.3 Berücksichtigte Studien und Liste der verwendeten Quellen	9
2.4 Studiencharakteristika	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	19
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	19
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	20
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene.....	34
2.5.4 Statistische Methoden.....	36
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	38
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	38
2.6.2 Mortalität.....	43
2.6.3 Morbidität.....	44
2.6.4 Lebensqualität	49
2.6.5 Sicherheit	55
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	60
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von TEZ/IVA plus IVA (AWG B)	60
3.2 Design und Methodik der Studien	61
3.3 Wirksamkeit	65
3.4 Lebensqualität	67
3.5 Sicherheit.....	68
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
5 Zusammenfassung der Bewertung	71
Referenzen	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie 108.....	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Interventionen der Studie 108	14
Tabelle 3:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie 108	19
Tabelle 4:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	20
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	20
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	27
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	30
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 108.....	33
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der Studie 108.....	34
Tabelle 10:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 108.....	35
Tabelle 11:	Analysepopulationen	36
Tabelle 12:	Allgemeine Angaben der Studie 108.....	39
Tabelle 13:	Charakterisierung des Full Analysis Set der Studie 108 zu Studien-Baseline	40
Tabelle 15:	Absolute Veränderung im FEV1%; Full Analysis Set ¹⁾	44
Tabelle 16:	Absolute Veränderung im BMI; Full Analysis Set ¹⁾	44
Tabelle 17:	Veränderung im BMI-z-Score in der Altersklasse < 20 Jahre, Full Analysis Set	45
Tabelle 19:	Veränderungen in den Symptomdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Full Analysis Set	47
Tabelle 20:	Veränderungen in den Symptomdomänen des CFQ-R (Eltern-/Betreuerversion); Full Analysis Set	48
Tabelle 21:	Veränderungen in den Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R (Selbstein- schätzung); Full Analysis Set.....	49
Tabelle 22:	Veränderungen in den Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R (Eltern-/Betreuer- version); Full Analysis Set.....	52
Tabelle 23:	Veränderungen in den Component Summaries des SF-12; Full Analysis Set	54
Tabelle 25:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in den Behandlungsperioden im Safety Set der Studie 108.....	57
Tabelle 26:	UE des Grades 3 oder 4 mit Inzidenz ≥ 1 in den Behandlungsperioden im Safety Set der Studie 108	57
Tabelle 27:	SUE mit einer Inzidenz ≥ 1 % in den Behandlungsperioden im Safety Set der Studie 108.....	58
Tabelle 28:	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im Safety Set in den Behandlungsperioden der Studie 108: Erhöhte Transaminasen	59
Tabelle 29:	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im Safety Set in den Behandlungsperioden der Studie 108: Respiratorische Ereignisse u. Symptome ...	59
Tabelle 30:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 108.....	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Cross-Over-Verlauf der randomisierten Studienteilnehmenden der Studie 108	16
Abbildung 2: Verlauf der Studie 108 nach Intervention	17

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
CF	Zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CS	Compound Symmetry
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FEV1%	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLMM	Generalized Linear Mixed Model (Generalisiertes lineares gemischtes Modell)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall/e
LS	Least Squares
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte)
MW	Mittelwert
PCS	Physical Component Summary
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RF	Residual Function
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
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
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

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 zum Wirkstoff 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 (GKV)
- Anzahl der GKV-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 [12].

Über 2.000 verschiedene Mutationen des für den Chloridkanal kodierenden Gens *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) 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 drei 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 [12].

Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor

Tezacaftor (TEZ) 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 diversen mutierten *CFTR*-Formen (einschließlich *F508del-CFTR*) und erhöht dadurch die Menge von CFTR-Protein an der Zelloberfläche, was zu einem verstärkten Chloridtransport *in vitro* führt. Ivacaftor (IVA) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der CFTR-Potentioren. Ivacaftor erhöht die CFTR-Kanals-Öffnungswahrscheinlichkeit und steigert dadurch den Chloridtransport durch den Kanal [6].

Das Kombinationspräparat Tezacaftor/Ivacaftor ist in Kombination mit Ivacaftor 150mg Tabletten indiziert zur Behandlung der CF bei 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 100 mg / Ivacaftor 150 mg morgens und einer Tablette Ivacaftor 150 mg abends [6].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) und Ivacaftor (Kalydeco®) 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 zwölf 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 Tezacaftor/Ivacaftor:

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

- homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder
- heterozygot für die *F508del*-Mutation 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 findet mit der Neuzulassung von TEZ/IVA eine AWG-Erweiterung für die Monotherapie mit IVA auf das AWG von TEZ/IVA (s. o.) statt.

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

Die Bewertung für das AWG „Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150mg Tabletten zur Behandlung der CF bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind“ (AWG A) erfolgt in einem separaten Dokument.

2.2 Zulassungsbegründende Studien im AWG B

Pivotal Studie

VX14-661-108: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the *F508del-CFTR* Mutation, and a Second Allele With a *CFTR* Mutation Predicted to Have Residual Function.

Supportive Studie

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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt die oben benannte pivotale Zulassungsstudie VX14-661-108 und die Beobachtungsstudie VX14-661-110 vor. Studie VX14-661-110 ist die unkontrollierte Extensionsstudie der Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109 und VX14-661-111, in der Patientinnen und Patienten weiterhin die Kombinationstherapie aus TEZ/IVA plus IVA erhielten. Die Studie schließt bezogen auf den *F508del*-Mutationsstatus im *CFTR*-Gen 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 diese noch laufende Studie die Sicherheit der Kombinationstherapie. Während die Wirksamkeitsendpunkte nach Ursprungsstudie getrennt dargestellt werden, findet sich dies nicht für die Sicherheitsendpunkte. 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 randomisierten kontrollierten Daten nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

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

- Herstellerdossier zu TEZ/IVA plus IVA [29,30], inklusive eingereichter Zusatzanalysen [32]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie VX14-661-108 [31].

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für TEZ/IVA plus IVA basieren auf der Zulassungsstudie VX14-661-108 (im Folgenden als Studie 108 bezeichnet). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie 108

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie 108 ist eine multizentrische, randomisiert kontrollierte, doppelblinde, Cross-Over-Studie der Phase III mit drei Behandlungsarmen und zwei Behandlungsperioden zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von TEZ/IVA in Kombination mit IVA im Vergleich zu Placebo in der Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation des <i>CFTR</i>-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer <i>CFTR</i>-Restfunktion (residual function, RF) haben.</p> <p>Das primäre Zielkriterium der Studie war die Veränderung der Lungenfunktion gemessen als absolute Veränderung im prozentuellen Anteil des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens (FEV1%) als Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 zu Baseline.</p> <p>Die Studie umfasste eine Screening-Periode (28 Tage), eine achtwöchige Behandlungsperiode mit anschließendem Cross-Over in eine weitere achtwöchige Behandlungsperiode, eine achtwöchige Washout-Periode zwischen den Behandlungsperioden und</p>

Charakteristikum	Beschreibung														
	<p>eine Sicherheitsvisite 28 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments. Nach Abschluss der Behandlungsperiode konnten die Studienteilnehmenden in eine Extensionsstudie eingeschlossen werden; in diesem Fall entfiel die Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), • FEV1 (< 70 vs. ≥ 70 % des Normwerts) und • Art der RF-Mutation (nichtkanonische Spleißmutation Klasse V vs. Missense-Mutation Klasse II–IV). <p>Die Teilnehmenden wurden auf die folgenden Behandlungsarme 1:1:1:1:1:1 zugeteilt:</p> <table border="1" data-bbox="437 678 1350 943"> <thead> <tr> <th data-bbox="437 678 890 719">Behandlungsperiode 1</th> <th data-bbox="890 678 1350 719">Behandlungsperiode 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="437 719 890 757">Placebo</td> <td data-bbox="890 719 1350 757">Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 757 890 795">Placebo</td> <td data-bbox="890 757 1350 795">Monotherapie IVA¹⁾</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 795 890 833">Monotherapie IVA¹⁾</td> <td data-bbox="890 795 1350 833">Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 833 890 871">Monotherapie IVA¹⁾</td> <td data-bbox="890 833 1350 871">Placebo</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 871 890 909">Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA</td> <td data-bbox="890 871 1350 909">Monotherapie IVA¹⁾</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 909 890 947">Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA</td> <td data-bbox="890 909 1350 947">Placebo</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Studie ist abgeschlossen. Es liegt der Studienbericht (Version 1.0) vom 09.06.2017 vor.</p>	Behandlungsperiode 1	Behandlungsperiode 2	Placebo	Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA	Placebo	Monotherapie IVA ¹⁾	Monotherapie IVA ¹⁾	Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA	Monotherapie IVA ¹⁾	Placebo	Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA	Monotherapie IVA ¹⁾	Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA	Placebo
Behandlungsperiode 1	Behandlungsperiode 2														
Placebo	Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA														
Placebo	Monotherapie IVA ¹⁾														
Monotherapie IVA ¹⁾	Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA														
Monotherapie IVA ¹⁾	Placebo														
Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA	Monotherapie IVA ¹⁾														
Kombinationstherapie TEZ/IVA + IVA	Placebo														
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten ≥ 12 Jahre • Heterozygot für <i>F508del-CFTR</i> und ein zweites Allel mit einer <i>CFTR</i>-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll (Genotyp musste im Rahmen des Screenings bestätigt werden): <i>2789+5G→A, R74W, R352Q, R1070W, 3849+10kbC→T, D110E, A455E, F1074L, 3272-26A→G, D110H, D579G, D1152H, 711+3A→G, R117C, S945L, D1270N, E56K, E193K, S977F, P67L, L206W, F1052V, E831X, R347H, K1060T.</i> • FEV1 ≥ 40 und ≤ 90 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße (entsprechend der Gleichungen von Wang et al. [34] oder Hankinson et al. [10]) zum Zeitpunkt des Screenings. • Bestätigte CF-Diagnose, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schweißchlorid ≥ 60 mmol/l (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchlorid-Tests während des Screenings) ○ Bei Schweißchlorid < 60 mmol/l musste der Nachweis einer chronischen sinopulmonalen Erkrankung mindestens anhand folgender Kriterien vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Persistente Kolonisation/Infektion mit typischen CF-Pathogenen, einschließlich <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> und <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. ▪ Chronischer Husten und Sputumbildung ▪ Anhaltende Anomalien der Thoraxröntgenaufnahme (z. B. Bronchiektasien, Atelektasien, Infiltrate, Hyperinflation) ▪ Nasenpolypen, chronische Sinusitis; radiographische oder computertomographische Anomalien der Nasennebenhöhlen • Stabile CF-Erkrankung gemäß Beurteilung des klinischen Studienpersonals • Bereitschaft, 24 Wochen lang einem stabilem CF-Medikamenten-Regime zu folgen, oder, falls anwendbar, eine Safety-Follow-up-Visite <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangene Komorbiditäten, die nach Ermessen des klinischen Studienpersonals, die Studienergebnisse beeinflussen können oder ein zusätzliches Risiko für die Patientin / den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt. 														

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Zum Beispiel: Anamnese einer Leberzirrhose mit portaler Hypertonie und/oder Risikofaktoren für Torsade de Pointes (z. B. QT-Syndrom in der Familie, Hyokaliämie, Herzversagen, Linksherzhypertrophie, Bradykardie, Herzinfarkt, Myokardiopathie, Arrhythmien, Adipositas, akute neurologische Ereignisse und autonome Neuropathie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: AST $\geq 3 \times$ ULN, ALT $\geq 3 \times$ ULN, Gammaglutamyl-Transpeptidase $\geq 3 \times$ ULN, alkalische Phosphatase $\geq 3 \times$ ULN oder Gesamt-Bilirubin $\geq 2 \times$ ULN ○ Abnormale Leberfunktion, definiert als jede Erhöhung von mindestens $\geq 5 \times$ ULN 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 Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahren und ▪ ≤ 45 ml/min/1,73 m² (berechnet anhand Counahan-Barret-Gleichung) für Patientinnen und Patienten 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 • Anamnese oder Nachweis eines Katarakts, Linsentrübung, Y-Naht, oder lamellenartige Ringe, welche als klinisch signifikant während der ophthalmologischen Untersuchung im Rahmen des Screenings festgestellt werden • Anamnese eines Alkohol- oder Drogenmissbrauchs im vergangenen Jahr • Vorherige oder aktuelle Teilnahme an Arzneimittelstudien (einschließlich Studien, welche sich auf TEZ/IVA und/oder IVA beziehen) oder Einnahme kommerziell verfügbarer CFTR-Modulatoren (z. B. Kalydeco) innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Periode • Verwendung von eingeschränkten Medikationen oder Nahrung 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. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus)
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Randomisierte Patientinnen und Patienten nach Behandlungssequenz</p> <p>Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten gescreent wurden. Insgesamt wurden 248 Patientinnen und Patienten auf die folgenden Behandlungssequenzen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo → IVA 150 mg¹⁾: N = 41 • Placebo → TEZ 100 mg / IVA 150 mg plus IVA 150 mg: N = 41 • IVA 150 mg¹⁾ → Placebo: N = 40 • IVA 150 mg¹⁾ → TEZ 100 mg / IVA 150 mg plus IVA 150 mg: N = 42 • TEZ 100 mg / IVA 150 mg plus IVA 150 mg → Placebo: N = 43 • TEZ 100 mg / IVA 150 mg plus IVA 150 mg → IVA 150 mg¹⁾: N = 41 <p>Behandelte Patientinnen und Patienten nach Intervention und Behandlungsperiode</p> <p><u>Behandlungsperiode 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: N = 81 • TEZ 100 mg / IVA 150 mg plus IVA 150 mg: N = 84 • IVA 150mg¹⁾: N = 81

Charakteristikum	Beschreibung
	<u>Behandlungsperiode 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: N = 81 • TEZ 100 mg / IVA 150 mg plus IVA 150 mg: N = 78 • IVA 150mg¹): N = 76
Ort und Zeitraum der Durchführung	Ort 81 Studienzentren in 10 Ländern: USA, Kanada, Frankreich, Italien, Israel, Großbritannien, Deutschland, Niederlande, Belgien, Australien Studiendauer Einschluss der/des ersten Patientin/Patienten: 27.03.2015 Letzte Visite der/des letzten Patientin/Patienten: 16.02.2017
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Absolute Veränderung des FEV1% als Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 zu Baseline Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R als Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 zu Baseline • Sicherheitsbewertung basierend auf UE, klinischen Laborparametern, EKG, Vitalparameter, Pulsoxymetrie, Spirometrie • Relative Veränderung des FEV1% als Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 zu Baseline • Absolute Veränderung des Schweißchlorids als Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 zu Baseline • Pharmakodynamik Weitere Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung in der Lebensqualität (SF-12) – physical/mental component summary – als Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 zu Baseline • Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen in jeder Behandlungsperiode • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen in jeder Behandlungsperiode • Hospitalisierung aufgrund von CF • Absolute Veränderung der nasalen Potentialdifferenz (nPD) zu Woche 8 in jeder Behandlungsperiode (in einer Untergruppe der Studienzentren) • Absolute Veränderung im Serumspiegel von immunreaktivem Trypsinogen (IRT) • Absolute Veränderung der Werte der Pankreaselastase im Stuhl Darüber hinaus im Studienbericht berichtete Wirksamkeitsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 • Absolute Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R als Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 zu Baseline • Veränderungen im Ernährungsstatus in verschiedenen Wachstumsphasen, BMI, Gewicht, Größe und deren z-Scores Darüber hinaus im Herstellerdossier M4 [29,30] berichtete Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) zu Woche 8 • Antibiotikatherapie i.v. aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen jeder Behandlungsperiode (Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, Zeit bis zum ersten Ereignis)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen jeder Behandlungsperiode (Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, Zeit bis zum ersten Ereignis) • Absolute Veränderung in den respiratorischen und nicht-respiratorischen Domänen der Elternversion des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
Subgruppenanalysen laut SAP	<p>Geplante Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und die Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) • FEV1% zu Baseline (< 40 vs. ≥ 40 bis < 70 vs. ≥ 70 %) • Art der RF-Mutation (nichtkanonische Spleißmutation Klasse V vs. Missense-Mutation Klasse II–IV) • Geschlecht • Region (Nordamerika vs. Europa) <p>Weitere geplante Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebrauch inhalativer Antibiotika (ja vs.nein) • Gebrauch von inhalativen Bronchodilatoren (ja vs.nein) • Gebrauch von inhalativer hypertoner Kochsalzlösung (ja vs.nein) • Gebrauch von inhalativen Kortikosteroiden (ja vs.nein) • Gebrauch von Azithromycin (ja vs.nein) • Kolonisation mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (positiv vs. negativ) <p>Darüber hinaus hat der pU mit dem Herstellerdossier post hoc Subgruppenanalysen mit allen oben genannten Merkmalen zu allen im M4 [29,30] dargestellten Endpunkten eingereicht.</p>

¹⁾ Die Monotherapie mit Ivacaftor ist im Anwendungsgebiet nicht von der Zulassung umfasst und daher nicht Teil der Nutzenbewertung.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CF: Zystische Fibrose; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA: Ivacaftor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Residual Function; SAP: statistischer Analyseplan; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; ULN: Upper Limit of Normal.

Bewertungsrelevante Interventionen der Studie 108

Aus der Fachinformation [33] geht hervor, dass IVA im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit TEZ/IVA zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren anzuwenden ist, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine der RF-Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen. Aus diesem Grund sind für die bewertungsrelevante Studie 108 lediglich die Interventionsarme relevant, in denen die Kombinationstherapie TEZ/IVA plus IVA verabreicht wurde. Es ergeben sich für die Nutzenbewertung die in Tabelle 2 dargestellten relevanten Interventionen.

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen der Studie 108

Intervention	Kontrolle
TEZ 100 mg / IVA 150 mg einmal täglich plus IVA 150 mg einmal täglich <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme des Kombinationspräparats TEZ/IVA morgens • Einnahme des Monopräparats IVA abends 	Placebo <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme einer dem Kombinationspräparat ähnlichen Placebo-Tablette morgens • Einnahme einer dem Monopräparat ähnlichen Placebo-Tablette abends
<p>Die Studienmedikation wurde in Form von Tabletten oral über einen Behandlungszeitraum von jeweils 8 Wochen verabreicht. Das Kombinationspräparat wurde morgens und das Monopräparat in einem Abstand von 12 Stunden abends eingenommen. In jedem Behandlungsarm wurde die gleiche Anzahl an Tabletten pro Tag verabreicht.</p> <p>Die Einnahme erfolgte innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit.</p> <p>Im Falle einer vergessenen Dosis sollte diese nur innerhalb von 6 Stunden nachgeholt werden, ansonsten Fortführung der Therapie mit der nächsten geplanten Dosis.</p> <p>Veränderungen in der Dosierung waren nicht erlaubt, das klinische Studienpersonal konnte jedoch die Behandlung unterbrechen oder beenden.¹⁾</p>	
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Folgende Medikationen und Lebensmittel waren während der Studie ab Screening-Phase bis zum Ende des Safety-Follow-ups nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmte Obstsorten und Obstsaft (z. B. Grapefruit) • Moderate und starke CYP3A-Induktoren • Starke CYP3A-Inhibitoren (außer Ciprofloxacin) • <i>CFTR</i>-Modulatoren (z. B. Ivacaftor) 	
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Die Begleitmedikation wurde bei jeder Visite ab 28 Tage vor der Screening-Periode bis zum Safety-Follow-up erfasst. Studienteilnehmende 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 Tage vor Beginn der Studienmedikation folgten. Patientinnen und Patienten durften keine Langzeittherapie mit einem neuen Medikament zwischen 28 Tage 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. • Der Gebrauch von Prednison konnte bis zu 10 mg/Tag (chronisch) oder Prednison 60 mg einmal täglich 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. Acetaminophen-Verwendung, virale Hepatitis oder Alkoholkonsum) für die erhöhten Transaminasen identifiziert wurde, musste die Behandlung dauerhaft eingestellt werden, wenn wiederholte Tests innerhalb von 48 bis 72 Stunden das initiale Testergebnis bestätigen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CYP: Cytochrom P450; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; ULN: Upper Limit of Normal

Beschreibung des Cross-Over-Studiendesigns

Da Studie 108 ein Cross-Over-Design zugrunde liegt, erhielt jede und jeder Studienteilnehmende zwei Interventionen im Studienverlauf. Dabei war die Sequenz der Therapieabfolge Teil der randomisierten Gruppeneinteilung. Die Patientinnen und Patienten wurden zufällig in sechs Gruppen aufgeteilt, sodass in Behandlungsperiode 1 eine der drei möglichen Studieninterventionen verabreicht wurde und eine andere Studienintervention in Behandlungsperiode 2 eingesetzt wurde. Abbildung 1 zeigt den Aufbau der Studie 108 mit den drei verabreichten Interventionen in zwei Behandlungsperioden. Für die Nutzenbewertung ist die nicht-zulassungskonforme Intervention IVA-Monotherapie nicht relevant.

Durch das Cross-Over-Studiendesign und den für das Ziel der Nutzenbewertung zu vernachlässigenden Interventionsarm IVA-Monotherapie ist es unklar, wie viele der 248 Studienteilnehmenden mit den für die Nutzenbewertung relevanten Interventionen behandelt wurden.

Der Übergang von einer Behandlungsperiode zur nächsten wurde als eine Washout-Phase gestaltet, in der keine Studienintervention verabreicht wurde. Die Verwendung von Begleitmedikation war in dieser Zeit nicht eingeschränkt. Die Washout-Phase startete einen Tag nach Abschluss der Visite zu Studienwoche 8. Die Washout-Phase selbst dauerte mindestens 8 Wochen und konnte bei Bedarf und nach Zustimmung des Medical Monitoring verlängert werden. Das achtwöchige Zeitfenster wurde laut Studienbericht auf Basis von pharmakokinetischen Daten gesunder Probandinnen und Probanden gewählt. Die Halbwertszeit von TEZ wurde auf ca. 116 Stunden geschätzt, die von IVA auf ca. 12 Stunden. Nach der achtwöchigen Washout-Phase wurde laut pU mit vernachlässigbaren Konzentrationen von TEZ und IVA und keiner Restwirkung gerechnet.

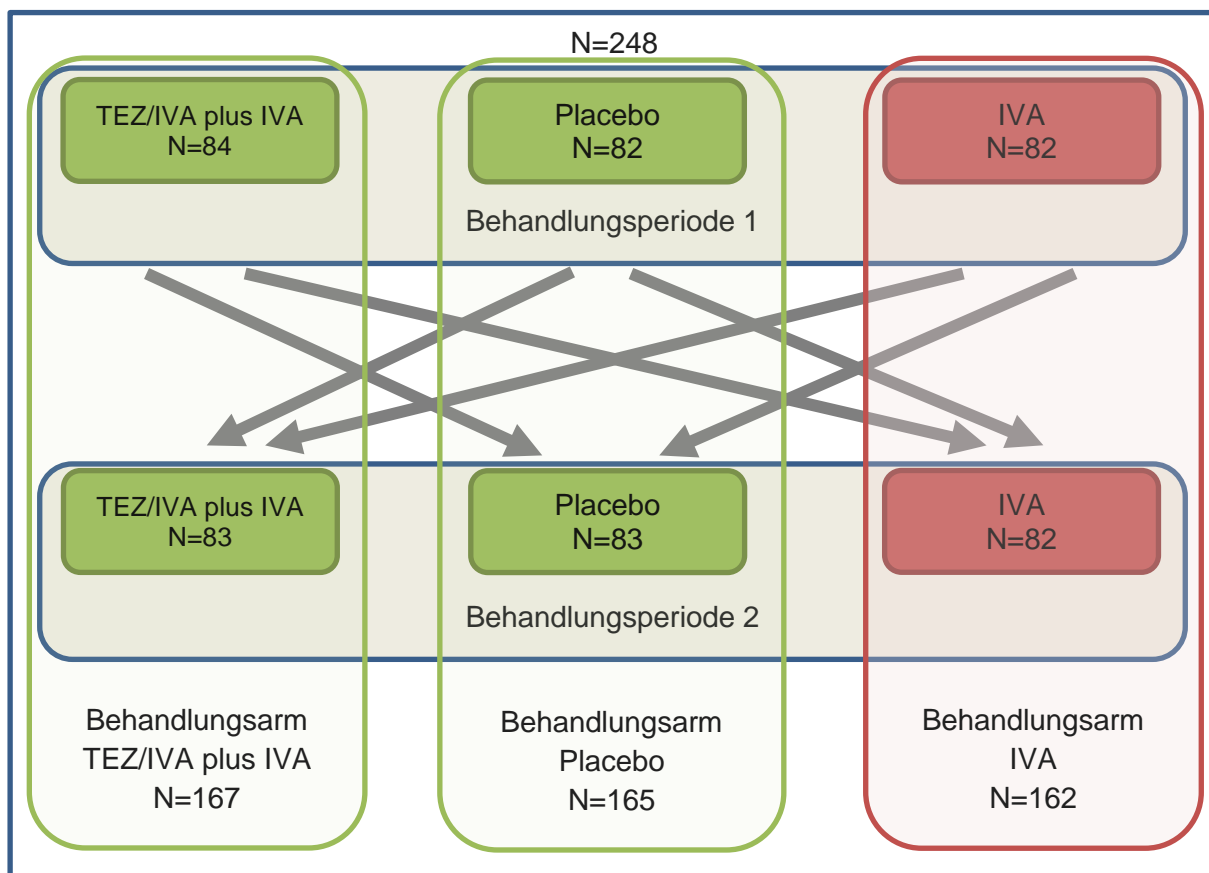


Abbildung 1: Cross-Over-Verlauf der randomisierten Studienteilnehmenden der Studie 108: Insgesamt 248 Studienteilnehmende wurden in zwei Behandlungsperioden zu zwei von drei möglichen Studieninterventionen randomisiert. Die Behandlungsperioden mit IVA-Monotherapie sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Der pU wählt für seine Analysen alle Studienteilnehmenden aus, die in mindestens einer Behandlungsperiode mit einer für die Nutzenbewertung relevanten Studienintervention, d. h. Placebo oder Kombinationstherapie TEZ/IVA plus IVA, behandelt wurden. Insgesamt 167 Studienteilnehmende sollten laut Randomisierung in einer der beiden Behandlungsperioden TEZ/IVA plus IVA erhalten und 165 Studienteilnehmende Placebo.

Um mit Behandlungsperiode 2 fortzufahren, durften die Patientinnen und Patienten keine akuten Infektionen der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder Änderungen der Therapie pulmonaler Erkrankungen (einschließlich Antibiotika) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienintervention in Behandlungsperiode 2 (Studienwoche 17) aufweisen. Zudem durfte – abweichend von den Einschlusskriterien für die Studie (und damit abweichend von Behandlungsperiode 1) – innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsperiode 2 keine nicht-CF-bedingte akute Erkrankung auftreten. Kriterien für die Klassifikationen solcher Erkrankungen konnten nicht identifiziert werden.

Der pU wertete die verabreichten Interventionen unabhängig von der Behandlungsperiode aus. Daher ergibt sich der in Abbildung 2 dargestellte Studienaufbau nach Interventionsarmen. Eine Auswertung nach randomisierten Behandlungssequenzen fand nicht statt. Daraus resultierende Konsequenzen auf die Interpretation der Ergebnisse werden in Kapitel 3 dargestellt.

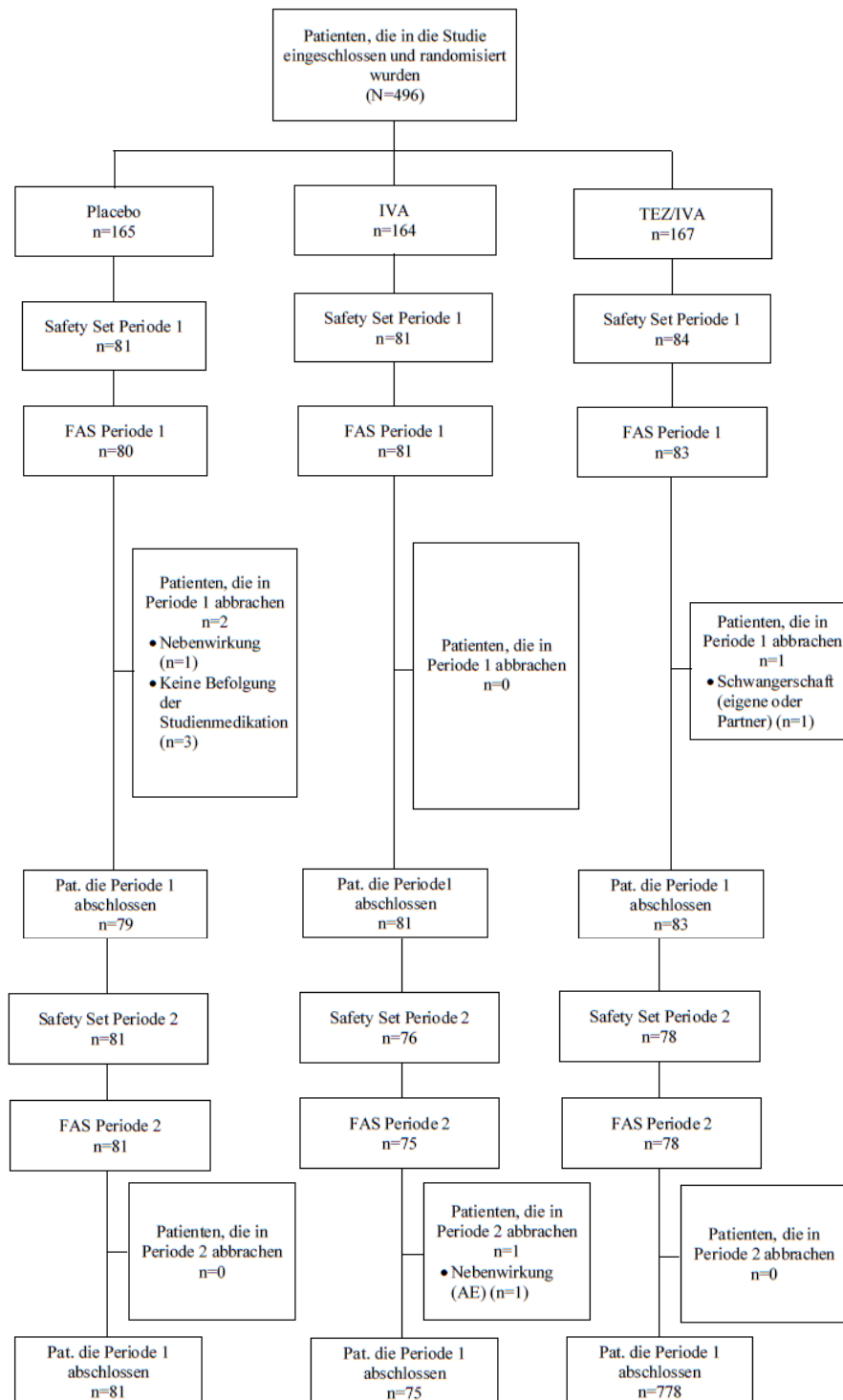


Abbildung 2: Verlauf der Studie 108 nach Intervention (Behandlungsarm IVA-Monotherapie nicht bewertungsrelevant); Anmerkung zur Grafik des pU: Es wird angenommen, dass es sich bei den Angaben in den untersten Kästchen um Patientinnen und Patienten handelt, die Behandlungsperiode 2 abschließen und dass es sich bei der Angabe für TEZ/IVA ($n = 778$) in diesem Feld um einen Fehler handelt. Entgegen der Darstellung wurden zudem nicht 496, sondern 248 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Es ist der Darstellung des pU nicht zu entnehmen, wie viele der eingeschlossenen

Studienteilnehmenden mit einer für die Nutzenbewertung relevanten Intervention, d. h. Placebo oder Kombinationstherapie TEZ/IVA plus IVA, behandelt wurden. Entsprechend des Cross-Over-Studiendesigns müssten jedoch alle 248 Studienteilnehmenden diese in mindestens einer Behandlungsperiode erhalten haben. Schätzungsweise ein Drittel erhielt in beiden Behandlungsperioden eine für die Nutzenbewertung relevante Intervention.

Protokollamendments der Studie 108

Das Originalstudienprotokoll (Version 1.0) ist auf den 14. November 2014 datiert. Ca. 4 Monate nach Einschluss der ersten Studienteilnehmenden am 27. März 2015 wurde das erste Amendment des Protokolls am 6. August 2015 veröffentlicht (Version 2.0). Es folgte ein letztes Amendment am 10. Juni 2016, wodurch Version 3.0 das finale Studienprotokoll darstellt. Relevante Änderungen umfassten die folgenden Aspekte:

- Mit Version 2.0 des Studienprotokolls wurde eine ophthalmologische Untersuchung in die letzte Studienvisite (Vorzeitiger Abbruch oder Safety-Follow-up) für diejenigen eingeführt, die bei Aufnahme in die Studie jünger als 18 Jahre alt waren. Laut pU erfolgte dies auf Empfehlung der Zulassungsbehörde. Zudem wurden Kriterien zum Fortführen der Therapie während der Studie eingeführt, sollten Linseneintrübungen oder Katarakt festgestellt werden.
- Mit Version 2.0 wurden die für den Studieneinschluss zulässigen *CTFR*-Mutationen mit den folgenden Begründungen des pU geändert: *P205S* entfernt (zeigte keine Response auf Ivacaftor in In-vitro- und phänotypischen Versuchen), *A1067T* entfernt (keine Daten zur Bestätigung der *CFTR*-Restfunktion), *R1070Q* entfernt (Daten, die nicht mit der *CFTR*-Restfunktion übereinstimmen), *E831X* hinzugefügt (Daten, die mit der restlichen *CFTR*-Funktion übereinstimmen). Die Mutationen mussten nun zudem in der Screening-Phase bestätigt werden.
- In Version 3.0 wurden einige Änderungen der statistischen Planung vorgenommen, u. a.:
 - Patientinnen und Patienten, deren Ergebnisse aus der genotypischen Untersuchung des Screenings nicht den eingeschlossenen Mutationstypen entsprachen, wurden aus dem Full Analysis Set (FAS) ausgeschlossen. Es ist unklar, wie viele Studienteilnehmenden dies betraf (s. Kapitel 3).
 - Die benötigte Fallzahl wurde von 300 benötigten Teilnehmenden auf ca. 204 Teilnehmende reduziert, da die Teststrategie geändert wurde. U. a. wurde die relative Veränderung im FEV1% (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent) aus der hierarchischen Teststrategie entfernt.
 - Die geplante Responderanalyse zu FEV1% wurde als Endpunkt entfernt, da laut pU eine Änderung ohne validierte MID (Minimal Important Difference) schwierig zu interpretieren wäre.

Der pU macht keine Angaben, wie viele Studienteilnehmende sich zu den jeweiligen Zeitpunkten der Protokolländerungen bereits in der Studie befanden und damit von den Änderungen betroffen waren. Die Änderung der relevanten *CTFR*-Mutationen mit Version 2.0 des Studienprotokolls wird in Kapitel 3 hinsichtlich der Zulassungspopulation von TEZ/IVA plus IVA diskutiert.

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 zur Patientenrelevanz des FEV1% sowie zur Validität der Erhebungsinstrumente CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised) und SF-12 (Short Form 12) durchgeführt.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 3: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie 108

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Anzahl der Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
FEV1%	Morbidität	Ja	Nein ²⁾
BMI		Ja	Ja
Pulmonale Exazerbationen		Ja	Ja
Absolute Veränderung des Schweißchlorids		Ja	Nein
Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ³⁾		Ja	Ja
Nicht-respiratorische Domänen des CFQ-R ⁴⁾	Lebensqualität	Ja	Ja
CFQ-R für Eltern/Betreuer ⁴⁾⁵⁾		Ja	Ja
SF-12 ⁵⁾		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ⁶⁾

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

²⁾ Der primäre Endpunkt absolute Veränderung im FEV1% wird ergänzend dargestellt.

³⁾ Zuordnung zur Kategorie Lebensqualität durch den pU.

⁴⁾ Die Symptomdomänen Gewichtsprobleme und gastrointestinale Symptome werden ebenso wie die Domäne „Atmungssystem“ in der Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet.

⁵⁾ Auswertung des Endpunkts nicht im Studienbericht enthalten, sondern ausschließlich im Herstellerdossier M4 [29,30].

⁶⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-12: Short Form 12.

Mit dem Nutzendossier zu TEZ/IVA plus IVA (AWG B) legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt:

- Analysen basierend auf Erhebungen des FEV1% werden als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Eine ausführliche Auseinandersetzung zur Patientenrelevanz findet in Tabelle 5 statt, da absolute Veränderung des FEV1% als primärer Endpunkt der Studie 108 ergänzend dargestellt wird.

- „Absolute Veränderung des Schweißchlorids“ spiegelt die Veränderung eines Laborparameters wider, der keine unmittelbar für Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Als nicht-validiertes Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt wird der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Im Studienprotokoll der Studie 108 wurde zudem geplant, „Hospitalisierung aufgrund von CF“ auszuwerten. Mit Erstellung des SAP wurde diese Auswertung in Anbetracht der kurzen Behandlungsperioden gestrichen.

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 4 bis 7.

Tabelle 4: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Todesfälle
Operationalisierung	Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität Der Endpunkt wird als valide bewertet.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, <u>der Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Gesamtüberleben ist daher patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Tabelle 5: 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 [20].</p> <p>Die spirometrischen Untersuchungen sollten vor der Einnahme der Studienmedikation und vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als eine spirometrische Untersuchung bei Patientinnen und Patienten, die</p>

Endpunktkategorie Morbidität

- die Anwendung ihres kurzwirksamen β -Agonisten (z. B. Albuterol) oder Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und
- die Anwendung ihrer langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf 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.

Falls eine Patientin oder ein Patient die Anwendung ihrer/seiner Bronchodilatoren nicht entsprechend ausgesetzt hat, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:

- Falls die spirometrische Untersuchung an Tag 1 der jeweiligen Behandlungsperiode vor Bronchodilatation stattfand, die Patientin / der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten die Anwendung ihrer/seiner Bronchodilatoren nicht ausgesetzt hat, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.
- Falls die Patientin / der Patient an Tag 1 der jeweiligen Behandlungsperiode die Anwendung ihrer/seiner 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 Patienten/Patientinnen < 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.

Alle Studienzentren wurden mit Spirometern ausgestattet, die für alle Untersuchungen während der Studie verwendet werden sollten. Die Spirometrie-Daten werden an einen zentralen Dienst zur Qualitätskontrolle übertragen.

Die Studienteilnehmenden bzw. ihre Eltern/Erziehungsberechtigten sollten während der jeweiligen Behandlungsperiode (Tag 1 bis Woche 24) nicht über ihre studienbezogenen Spirometrie-Ergebnisse informiert werden, unabhängig davon, ob die Person die Behandlung vorzeitig abbricht.

Die Ermittlung der für Alter, Geschlecht und Größe standardisierten FEV1%-Werte (Normwerte) basierte auf der Hankinson-Gleichung [10] für Männer \geq 18 Jahre bzw. Frauen \geq 16 Jahre sowie auf der Wang-Gleichung [34] für 12- bis 17-jährige Jungen und 12- bis 15-jährige Mädchen.

Erhebungszeitpunkte

- Screening
- Behandlungsperiode 1: Tag 1 (Baseline), Tag 15, Woche 4, Woche 8 bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch
- Washout-Phase: Woche 12
- Behandlungsperiode 2: Woche 17 (Baseline), Woche 18, Woche 20, Woche 24 bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch
- Safety-Follow-up-Visite (28 Tage nach letzter Dosis)

Auswertungsstrategie

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set.

Im Dossier wurden die Ergebnisse zu FEV1% wie folgt dargestellt:

- Absolute Veränderung des FEV1% als Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 zu Baseline (primärer Endpunkt)
- Relative Veränderung des FEV1% als Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 zu Baseline

Endpunktkategorie Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Responderanalysen (post hoc) der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) zu Woche 8 um <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 3\%$, ○ $\geq 5\%$ und ○ $\geq 10\%$.
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des FEV1% erfolgte anhand standardisierter Kriterien. 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 [4] 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 Information [19], 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 [3,11,13,14,18,26]. 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. Im zweiten Amendment des Studienprotokolls am 10.06.2016, wurde die geplante Responderanalyse zu FEV1% entfernt, da laut pU eine Änderung ohne validierte MID schwierig zu interpretieren wäre. Im Herstellerdossier M4 [29,30] werden dennoch die oben dargestellten Responderanalysen post hoc berichtet. Informationen zur MID bei CF-Erkrankten wurden nicht vorgelegt und die Auswahl der benutzten Schwellenwerte nicht begründet. 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 abgebildet. 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 Ernährungsstatus der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie 108 der BMI als Quotient von Körpergewicht [kg] und Körpergröße [m] zum Quadrat verwendet.</p> <p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation (ohne Schuhe), wobei die Körpergröße während der Behandlungsperiode und des Sicherheits-Follow-up weiterhin bei Personen ≤ 21 Jahre erhoben wurde.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren 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</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Kinder in den USA (= Wachstumscharts des Centers for Disease Control) und sind nicht spezifisch für Menschen mit besonderen Behandlungsanforderungen [15].</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Behandlungsperiode 1: Tag 1 (Baseline), Tag 15, Woche 4, Woche 8 bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch • Washout-Phase: Woche 12 • Behandlungsperiode 2: Woche 17 (Baseline), Woche 18, Woche 20, Woche 24 bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch • Safety-Follow-up-Visite (28 Tage nach letzter Dosis) <p>Auswertungsstrategie</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set. Die Ergebnisse der absoluten Veränderung zu Baseline werden im Herstellerdossier M4 [29,30] als Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen berichtet. Zusätzlich wird Hedges' g als Schätzer für die Effektstärke dargestellt, um die Beurteilung der klinischen Relevanz eines Unterschiedes zu ermöglichen. Veränderungen im z-Score sind deskriptiv im Studienbericht dargestellt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklar ist, zu welchem Zeitpunkt die Studienteilnehmenden unter 20 Jahren alt sein mussten, um in die Darstellung der z-Scores einzugehen.</p> <p>Validität</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 zur prädiktiven Eigenschaft des BMI für Mortalität [28]. Diese Kohortenstudie ist nicht geeignet, um die Validität des BMI als Surrogat für Mortalität zu belegen. Der BMI wird daher als Morbiditätsendpunkt zur Beschreibung des Ernährungszustandes in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Normalisierung des Körpergewichts kann, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit charakteristischem, krankheitsbedingtem Untergewicht, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Ebenso kann die Verhinderung von krankheitsbedingtem Untergewicht bei normalgewichtigen Patientinnen und Patienten als patientenrelevant eingeschätzt werden.</p> <p>Angaben zur individuellen klinischen Relevanzschwelle liegen nicht vor. Bei statistisch signifikanten Unterschieden der Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen wird Hedges' g in der Nutzenbewertung zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effektes herangezogen. Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, sind gegenüber absoluten 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 wurden nicht berücksichtigt.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Pulmonale Exazerbationen
Operationalisierung	<p>Pulmonale Exazerbationen wurden gemäß Studienprotokoll definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (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>Die Endpunkte „Antibiotikatherapie i.v. aufgrund von Exazerbationen“ und „Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation“ stellen dabei Post-hoc-Endpunkte dar, deren Auswertung in Studie 108 nicht vorab geplant waren. Der pU stellt diese Endpunkte jedoch im Herstellerdossier M4 [29,30] dar.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Behandlungsperiode 1: Tag 1 (Baseline), Tag 15, Woche 4, Woche 8 bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch • Washout-Phase: Woche 12 • Behandlungsperiode 2: Woche 17 (Baseline), Woche 18, Woche 20, Woche 24 bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch • Safety-Follow-p-Visite (28 Tage nach letzter Dosis) <p>Auswertstrategie</p> <p>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 8 Wochen jeder Behandlungsperiode (Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, Zeit bis zum ersten Ereignis) • Antibiotikatherapie i.v. aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen jeder Behandlungsperiode (Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, Zeit bis zum ersten Ereignis) • Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen jeder Behandlungsperiode (Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, Zeit bis zum ersten Ereignis)
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben. Der pU legt dar, dass derzeit keine einheitlichen Definitionen für pulmonale Exazerbation 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>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Die Erhebung der Exazerbationen erfolgte anhand a priori definierter Kriterien. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Das Auftreten einer pulmonalen Exazerbation ist ein patientenrelevantes Ereignis. Hospitalisierungen per se stellen einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Eine Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation kann als Ausdruck eines schweren Exazerbationsereignisses interpretiert werden. Die Antibiotikatherapie i.v. 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 Definition Antibiotikatherapie i.v. aufgrund pulmonaler Exazerbation, berücksichtigt.</p>
Endpunkt	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)
Operationalisierung	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Folgende Fragebogenversionen wurden in der Studie 108 eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Version für Jugendliche ab 14 Jahren oder Erwachsene (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>Der CFQ-R umfasst folgende Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neun Domänen zur Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliches Wohlbefinden ○ Rollenfunktion^{#,*} ○ Vitalität[#] ○ Gefühlslage ○ Soziale Einschränkungen[*] ○ Körperbild ○ Essstörungen ○ Therapiebelastung ○ Subjektive Gesundheitseinschätzung[#] • Drei Domänen zur Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ○ Respiratorische Symptome ○ Gewichtsprobleme[#] ○ Gastrointestinale Symptome <p>[#] nicht in der Version für Kinder [*] nicht in der Elternversion, zusätzliche Domäne in der Elternversion: Schulaktivitäten</p> <p>Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der letzten zwei 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. geringeren Symptomatik.</p> <p>Die Fragebögen des CFQ-R sollten zu Beginn jeder Studienvisite beantwortet werden, gefolgt vom SF-12.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Behandlungsperiode 1: Tag 1 (Baseline), Woche 4, Woche 8 bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch

Endpunktkategorie Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Washout-Phase: Woche 12 • Behandlungsperiode 2: Woche 17 (Baseline), Woche 20, Woche 24 bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch • Safety-Follow-up-Visite (28 Tage nach letzter Dosis) <p>Auswertungsstrategie</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 erfolgte separat.</p> <p>Der pU präsentiert die folgenden Auswertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R von Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 • Veränderung der Punktzahl der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R von Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 • Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer von Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 • Responderanalysen zu Woche 8 für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Response = Verbesserung um mindestens 4 Punkte) <p>Der pU hat für die Analysen der kontinuierlichen Endpunkte 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</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 Patientinnen und Patienten mit CF handelt, das häufig in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt wird. Der pU verweist auf verschiedene Publikationen zu diesem Instrument [9,21,22,23,24].</p> <p>Der Einschätzung des pU bezüglich Patientenrelevanz und Validität des CFQ-R kann gefolgt werden. Der CFQ-R weist eine gute Reliabilität auf (Cronbach's α: 0,60–0,94, [Ausnahme treatment burden bei Kindern 0,44]; Test-Retest: $r = 0,45–0,90$) [21,23]. Die konvergente und diskriminante Validität wurde anhand des SF-36 nachgewiesen [23]. Die Kinderversion und die Elternversion des Fragebogens wurde auch für Patientinnen und Patienten in Deutschland validiert [27].</p> <p><u>Schwellenwert/MID</u></p> <p>Die Responderchwelle von 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R stützt sich auf eine Studie von Quittner et al. [25], 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 globaler 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 zugrundeliegenden Daten stammen aus zwei offenen Studien zur Therapie mit inhalierbarem Tobramycin über einen Zeitraum von 28 Tagen bei CF-Patienten ≥ 6 Jahre mit chronischer <i>Pseudomonas-aeruginosa</i>-Atemwegsinfektion. In der ersten Studie wurden Patientinnen und Patienten mit Exazerbation ($n = 84$, davon 31 Kinder im Alter von 6 bis 13 Jahren), in der zweiten Studie Patientinnen und Patienten mit stabiler Symptomatik ($n=140$, davon 14 Kinder im Alter von 6 bis 13 Jahren) untersucht. Die Studien wurden in den</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>USA und in Australien durchgeführt. Für die Domäne „Atmungssystem“ wurden anhand der drei Verfahren folgende MID abgeleitet [25]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der CF-Population mit Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ankerbasiert anhand der Daten von Patientinnen und Patienten, die eine geringe Veränderung im GRCQ berichteten (n=32): 8,5 Punkte ○ Verteilungsbasiert: 9,6 Punkte (0,5 SD basierend auf den Daten von 81 Patientinnen und Patienten) bzw. 10,1 Punkte (1 SEM basierend auf den Daten von 84 Patientinnen und Patienten) • In der CF-Population mit stabiler Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ankerbasiert anhand der Daten von Patientinnen und Patienten, die eine geringe Veränderung im GRCQ berichteten (n=40, davon ein Kind im Alter zwischen 6 und 13 Jahre): 4,0 Punkte ○ Verteilungsbasiert: 6,2 Punkte (0,5 SD basierend 96 Patientinnen und Patienten, davon 12 Kinder zwischen 6 und 13 Jahren) bzw. 6,1 Punkte (1 SEM basierend auf den Daten von 109 Patientinnen und Patienten, davon 12 Kinder zwischen 6 und 13 Jahren) <p>Durch Triangulation leitet die Autorengruppe als MID 8,5 Punkte für die CF-Population mit Exazerbation und 4,0 Punkte für die CF-Population mit stabiler Erkrankung ab.</p> <p>Einschränkend muss beachtet werden, dass die Ableitung der MID von 4 Punkten hauptsächlich auf Daten von Patientinnen und Patienten mit CF und chronischen Pseudomonas-aeruginosa-Atemwegsinfektionen in der Altersklasse ≥ 14 Jahre basiert.</p> <p>Für Betroffene ohne Infektion liegen keine Untersuchungen vor. Ebenso ist für Kinder der Altersklasse 12–13 Jahre die Datenlage zur klinischen Relevanz eines Unterschieds in der Domäne „Atmungssystem“ sehr limitiert.</p> <p>Für die nicht-respiratorischen Domänen liegen keine Informationen zur MID vor. Bei statistisch signifikanten Unterschieden der Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen wird Hedges' g in der Nutzenbewertung zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effektes herangezogen.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich <u>der Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse der Domänen zur Symptomatik werden in die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA plus IVA in der Kategorie Morbidität eingeschlossen. Da die Selbsteinschätzung gegenüber der Fremdeinschätzung priorisiert wird, werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse der Fremdbeurteilung nur ergänzend dargestellt.</p>

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)
Operationalisierung	<p>Der CFQ-R ist ein kombinierter generisch-krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Folgende Fragebogenversionen wurden eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene (12 Domänen) bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren zu Studienbeginn • Kinderversion (Selbsteinschätzung; 8 Domänen) bei Kindern zwischen 12 und 13 Jahren zu Studienbeginn • Eltern- und Betreuerversion (Fremdeinschätzung; 11 Domänen) bei Kindern zwischen 12 und 13 Jahren zu Studienbeginn

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>Zur Erfassung der Lebensqualität wurden die folgenden Domänen erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neun Domänen zur Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliches Wohlbefinden ○ Rollenfunktion[#] ○ Vitalität[*] ○ Gefühlslage ○ Soziale Einschränkungen ○ Körperbild ○ Essstörungen ○ Therapiebelastung ○ Subjektive Gesundheitseinschätzung[*] <p>[#] nur in der Version für Jugendliche und Erwachsene [*] nur in der Version für Jugendliche und Erwachsene und in Elternversion</p> <p>Für weitere Ausführungen zur Operationalisierung siehe Endpunkt CFQ-R in Tabelle 5.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität Für weitere Ausführungen zur Validität siehe Endpunkt CFQ-R in Tabelle 5.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p> <p>Die Ergebnisse der Domänen zur Lebensqualität werden in die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA plus IVA in der Kategorie Lebensqualität eingeschlossen. Da die Selbsteinschätzung gegenüber der Fremdeinschätzung priorisiert wird, werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse der Fremdbeurteilung nur ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	Short Form 12 (SF-12)
Operationalisierung	<p>Der SF-12 dient als generischer Fragebogen der Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Er ist eine Kurzform des SF-36-Fragebogens und beinhaltet damit nur 12 der 36 Items, umspannt aber trotzdem (mit jeweils einem oder zwei Einzelitems) das komplette Feld der acht Subskalen und der beiden Domänen „Physical Health“ und „Mental Health“.</p> <p>Der SF-12 besteht aus den folgenden Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische Domäne <ul style="list-style-type: none"> ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Item) ○ Physische Funktionsfähigkeit (2 Items) ○ Physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Items) ○ Körperliche Schmerzen (1 Item) ○ Vitalität (1 Item) • Psychische Domäne <ul style="list-style-type: none"> ○ Mentale Gesundheit (2 Items) ○ Emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Items) ○ Soziale Funktionsfähigkeit (1 Item) <p>Wie auch beim SF-36 existiert eine zweite Version des SF-12, in der im Unterschied zu Version 1 bei allen Fragen 3- bis 5-Punkt-Likert-Skalen vorgegeben sind. In Studie 108 kam die aktuelle Version des Fragebogens SF-12v2 zum Einsatz. Zum SF-12v2 existiert ein Manual, welches vom pU nicht vorgelegt wurde.</p> <p>Es existieren zwei Möglichkeiten, die Ergebnisse des SF-12 darzustellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als normbasierte T-Scores, in denen ein Wert von 50 dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation entspricht, und

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<ul style="list-style-type: none"> • als Summenwerte für physische Gesundheit (PCS, Physical Component Summary) und psychische Gesundheit (MCS, Mental Component Summary). PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet. Im Gegensatz zu den T-Scores sind die Werte jedoch nicht auf eine Referenzpopulation normiert. <p>Der pU stellt die Veränderungen im SF-12 als summarischen PCS und MCS von Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 dar. Die Auswertung des SF-12 findet sich in den eingereichten Zusatzanalysen sowie im Herstellerdossier M4 [29,30], nicht aber im Studienbericht der Studie 108.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Behandlungsperiode 1: Tag 1 (Baseline), Woche 4, Woche 8 bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch • Washout-Phase: Woche 12 • Behandlungsperiode 2: Woche 17 (Baseline), Woche 20, Woche 24 bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch • Safety-Follow-up-Visite (28 Tage nach letzter Dosis) <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist mit Einschränkungen nachvollziehbar beschrieben. Unklar ist, warum die Analyse zum SF-12 nicht wie ursprünglich vorgesehen im Studienbericht der Studie 108 zu finden ist, sondern post hoc ausgewertet wurde. Daher ist auch nicht ersichtlich, ob Anforderungen des Manuals vollumfänglich umgesetzt werden konnten.</p> <p>Validität</p> <p>Der SF-12 wurde im Jahr 1996 entwickelt und steht aktuell in der überarbeiteten Version v2 zur Verfügung. Die Entwicklung auf Basis des SF-36 basiert auf einem Regressionsanalyseverfahren, um die 12 Items aus dem SF-36 auszuwählen [35].</p> <p>Die interne Konsistenz des SF-12 ist mit einem Cronbach's α von 0,82 (PCS-Skala) und 0,75 (MCS-Skala) angegeben [16,17]. Die Test-Retest-Reliabilität (2 Wochen Abstand) lag in einer Untersuchung aus den USA und Großbritannien bei $r = 0,89$ für PCS und $r = 0,76$ für die MCS-Skala [35]. Die Kriteriumsvalidität lag für die PCS-Skala bei 0,95 und 0,96. Diese Ergebnisse wurden in der allgemeinen Bevölkerung von 9 europäischen Ländern (Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien, Schweden und Vereinigtes Königreich) überprüft: Korrelationen zwischen PCS-Skala (SF-12) und PCS-Skala (SF-36) ($r = 0,94-0,96$) und zwischen MCS-Skala (SF-12) und MCS-Skala (SF-36) ($r = 0,94-0,96$) [7]. In einer Untersuchung bei Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis konnte die Kriteriumsvalidität bestätigt werden: zwischen dem SF-12 und SF-36 (PCS-Skala) und dem SF-12 und SF-36 (MCS-Skala) ($r = 0,92-0,96$) [8].</p> <p>Der pU legt keine Daten für eine MID für den SF-12 vor. Eine orientierende Recherche hat keine Angaben zu einer MID identifiziert.</p> <p>Das Instrument scheint hinreichend reliabel und valide, auch wenn der SF-12 bisher weniger gut untersucht scheint als der SF-36. Nach Einschätzung von Busija et al. [2] sind die Angaben nicht zweifelsohne auf den SF-36 zu übertragen.</p> <p>Eine Validierung für Menschen mit zystischer Fibrose liegt nicht vor. Es fehlen Informationen zur Untersuchung der Änderungssensitivität und zu Schwellenwerten für klinisch relevante Unterschiede.</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p> <p>Die Ergebnisse des SF-12 werden in die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA eingeschlossen.</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Operationalisierung	<p>Als UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Patientin oder einem Patienten 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 des Einverständnismformulars. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.1 nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert.</p> <p>Zu Analysezwecken wurden UE je nach Zeitpunkt ihres erstmaligen Auftretens nach Vorbehandlung, Behandlung oder Nachbehandlung wie folgt unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandlung: jedes UE, das vor der ersten Gabe des Studienmedikaments in der Studie begonnen hatte. • Behandlung: jedes UE, das an Schweregrad zugenommen hatte oder das während der Behandlungsphase (Behandlungsperiode 1 oder 2) neu entstand. Wenn ein UE während eines bestimmten Behandlungszeitraums begonnen (oder an Schwere zugenommen) hatte, wurde dieses UE der Behandlung zugeschrieben, die die Person während des Behandlungszeitraums erhielt. • Nachbehandlung: jedes UE, das an Schweregrad zugenommen hatte oder neu auftrat nach Behandlungsperiode 2, oder zwischen den Behandlungsperioden 1 und 2 oder nach Behandlungsperiode 1 neu auftrat, wenn keine Behandlungsperiode 2 stattfand. <p>Für UE mit fehlendem oder unvollständigem Startdatum wurde bei fehlendem Nachweis des Gegenteils das Datum der ersten Dosisgabe in Behandlungsperiode 1 als Startdatum festgelegt.</p> <p>Alle UE werden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zu den folgenden Zeitpunkten aufgezeichnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Personen, die nicht in die Studie aufgenommen werden: bis zum Zeitpunkt der Feststellung des Ausschlussgrundes in der Screening-Periode oder Widerruf der Einverständniserklärung. • Für in die Studie aufgenommene Personen, die eine Follow-up-Visite haben: bis zur Follow-up-Visite. • Für in die Studie aufgenommene Personen, die keine Follow-up-Visite haben, bis zum frühestmöglichen Zeitpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ○ 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments, ○ Visite bei frühzeitigem Abbruch, wenn diese Visite 3 Wochen oder später nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfolgt, ○ vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Extensionsstudie.

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <p>Im Protokoll wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Im SAP werden erhöhte Transaminasen, respiratorische Symptome und Ereignisse wie folgt definiert, ohne sie jedoch als UE von besonderem Interesse zu bezeichnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiratorische Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ○ PT Unwohlsein in der Brust ○ PT Dyspnoe ○ PT Abnormale Atmung • Respiratorische Ereignisse umfassen die PT der respiratorischen Symptome sowie <ul style="list-style-type: none"> ○ PT Asthma ○ PT Bronchiale Hyperreaktivität ○ PT Bronchospasmus ○ PT Giemen • Erhöhte Transaminasen: <ul style="list-style-type: none"> ○ PT Alanin-Aminotransferase abnormal ○ PT Alanin-Aminotransferase erhöht ○ PT Aspartat-Aminotransferase abnormal ○ PT Aspartat-Aminotransferase erhöht ○ PT Transaminasen anormal ○ PT Transaminasen erhöht ○ PT Leberfunktionstest anormal ○ PT Leberfunktionstest erhöht ○ PT Hypertransaminämie ○ PT Hepatisches Enzym abnormal ○ PT Hepatisches Enzym erhöht <p>Diese UE werden im Studienbericht berichtet und im Herstellerdossier M4 [29,30] als UE von besonderem Interesse bezeichnet.</p> <p><u>Schweregrad von UE</u></p> <p>Der Schweregrad von UE wurde vom klinischen Studienpersonal anhand der Kriterien der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 dokumentiert. Für Kinder können Referenzbereiche der klinischen Laborparameter von den CTCAE-Referenzbereichen abweichen. 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. • Mäßig (Grad 2): Mäßige Beschwerden und wesentliche Beeinträchtigung der regelmäßigen Aktivitäten. • Schwer (Grad 3): Erhebliche Beschwerden und Verhinderung regelmäßiger Aktivitäten. • Lebensbedrohlich (Grad 4): Jedes UE, das die Person nach Ansicht des klinischen Studienpersonals unmittelbaren Todesgefahr aussetzt. <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>Eine SUE ist jedes UE, das den folgenden Verlauf hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tödlich (Tod, unabhängig von der 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 Krankenhausaufenthalts • Anhaltende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität (definiert als eine wesentliche Störung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen) • Angeborene Anomalie oder Geburtsfehler

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> • Wichtiges medizinisches Ereignis, das nach Ermessen des klinischen Studienpersonals eine Person gefährden oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. <p>Ein vor Studienbeginn geplanter Krankenhausaufenthalt wurde nicht als SUE dokumentiert. Darüber hinaus sollten Krankenhausaufenthalte, die eindeutig nicht mit UE verbunden waren (z. B. Krankenhausaufenthalt zum Zwecke der Kurzzeitpflege), nicht als SUE betrachtet werden.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Alle Studienteilnehmenden wurden laut pU anhand nicht-geleiteter Fragen über das Auftreten von UE bei jeder Studienvisite befragt.</p> <p>Auswertungsstrategie Die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Sets, d. h. allen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten.</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 • UE von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Respiratorische Symptome ○ Respiratorische Ereignisse ○ Erhöhte Transaminasen <p>Die Darstellungen beziehen sich ausschließlich auf die Zeit unter Behandlung.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Die Auswahl der im Dossier präsentierten UE von besonderem Interesse wurde nicht begründet. Die Definition der respiratorischen Symptome als Teilmenge der respiratorischen Ereignisse ist nicht nachvollziehbar. Weiterhin ist nicht nachvollziehbar, warum der pU im AWG A andere UE von besonderem Interesse definierte als im AWG B.</p> <p>Validität Der Endpunkt wird als in seiner Validität eingeschränkt bewertet. Vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung der zystischen Fibrose sowie der angedachten Dauertherapie mit TEZ/IVA plus IVA ist unklar, inwieweit sich aus der Studie 108 mit einer Beobachtungsdauer von max. 8 Wochen Aussagen zum Sicherheitsprofil auf eine Dauertherapie übertragen lassen.</p> <p>Die Validität des Endpunkts ist darüber hinaus durch das selektive Berichten von UE aus der Zeit unter Behandlung eingeschränkt. UE der Nachbeobachtungsphase (einschließlich Washout) werden vom pU nicht berichtet.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Sicherheitsendpunkte gehen daher in die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA ein.</p>

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte berücksichtigt:

- Anzahl der Todesfälle,
- Body-Mass-Index,
- Pulmonale Exazerbationen,
- Domäne „Atmungssystem“ und nicht-respiratorische Domänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung),
- CFQ-R für Eltern/Betreuer,
- SF-12 und
- Unerwünschte Ereignisse.

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

Todesfälle und unerwünschte Ereignisse (UE) wurden kontinuierlich von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur Safety-Follow-up-Visite erhoben. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der weiteren Endpunkte findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 108

Studienvisite (Woche) / Endpunkt	Periode 1				Washout ¹⁾	Periode 2				VA	FU ²⁾
	W 1	W 2	W 4	W 8	W 12	W 17	W 18	W 20	W 24		
FEV1% ³⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BMI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pulmonale Exazerbationen	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CFQ-R	x	-	x	x	x	x	-	x	x	x	x
SF-12	x	-	x	x	x	x	-	x	x	x	x

¹⁾ Die Washout-Periode startete am Tag nach Beendigung der Studienvisite zu Woche 8 und dauerte 8 Wochen (+ 7 Tage). Die Washout-Periode war mit Einnahme der Studienmedikation zur Studienvisite in Woche 17 beendet.

²⁾ Safety-Follow-up-Visite (28 Tage nach letzter Dosis) nur bei Patientinnen und Patienten, die nicht in die Extensionsstudie wechselten.

³⁾ Wird als primärer Endpunkt ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; FU: Follow-up; SF-12: Short Form 12; VA: Vorzeitiger Abbruch; W: Woche.

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie 108

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/Patientin	Verblindung Studienpersonal	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Studie 108	Unklar ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Ja ³⁾	Nein	Unklar ⁴⁾⁵⁾	Unklar

¹⁾ Methode zur Erzeugung der Randomisierungssequenz in den Studienunterlagen nicht benannt. Im SAP findet sich der Hinweis, dass ein externer Dienstleister (Cytel Inc.) Randomisierungscodes bereitstellen sollte. Laut Herstellerdossier M4 [29,30] handelte es sich hingegen um „einen vorab von Vertex computergenerierten Randomisierungscode“ [29,30].

²⁾ Mittels 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 weitergeben, um einer vorzeitigen Entblindung vorzubeugen.

⁴⁾ Patientinnen und Patienten konnten Behandlungsperiode 2 nur beginnen, wenn keine akuten Infektionen der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder Änderungen der Therapie pulmonaler Erkrankungen (einschließlich Antibiotika) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienintervention in Behandlungsperiode 2 auftraten. Zudem durfte – abweichend von den Einschlusskriterien für die Studie (und damit abweichend von Behandlungsperiode 1) – innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsperiode 2 keine nicht-CF-bedingte akute Erkrankung auftreten, wobei keine Kriterien für die Klassifikationen solcher Erkrankungen identifiziert werden konnten. Der Anteil an Studienteilnehmenden im FAS in Behandlungsperiode 2 an den randomisierten Studienteilnehmenden beträgt 94 % im Verum- und 98 % im Kontrollarm.

⁵⁾ Durch das Cross-Over-Studiendesign ergeben sich weitere relevante Aspekte für das Verzerrungspotential (s. u.).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als unklar eingeschätzt (s. Tabelle 9). Durch das Cross-Over-Studiendesign der Studie 108 ergeben sich Besonderheiten in der Beurteilung des Verzerrungspotentials. Dazu gehört unter anderem die Einschätzung, ob der Behandlungseffekt abhängig davon ist, ob die Intervention in Behandlungsperiode 1 oder 2 verabreicht wurde. Dies wäre beispielsweise der Fall, sollte der Behandlungseffekt der ersten Intervention noch in Behandlungsperiode 2 weiterbestehen (Carry-Over-Effekt). Um das Vorhandensein von Verzerrungen im Cross-Over-Studiendesign weitestgehend ausschließen zu können, wäre u. a. die Betrachtung der folgenden Aspekte relevant:

- a) Getrennte Analysen der Interventionen nach Behandlungsperiode,
- b) Analysen der randomisierten Behandlungsarme bzw. -sequenzen, d. h. Behandlungsperiode 1 mit anschließender Behandlungsperiode 2, sowie
- c) Darstellung der Baseline-Charakteristika vor Behandlungsperiode 1 und vor Behandlungsperiode 2 bzw. zum Ende der Washout-Phase.

Diese Unterlagen wurde vom pU jedoch nicht vollumfänglich vorgelegt. Eine getrennte Analyse nach Behandlungsperiode liegt lediglich für den primären Endpunkt „Absolute Veränderung im FEV1%“ vor. Die medianen Veränderungen von Studien-Baseline zum Durchschnitt aus Woche 4 und 8 waren in den Behandlungsarmen Placebo und TEZ/IVA plus IVA in den Behandlungsperioden 1 und 2 in ähnlichem Ausmaß und in gleicher Richtung. Laut Studienbericht war der in der primären Analyse enthaltene Periodeneffekt statistisch nicht signifikant ($p = 0,4211$). Plots (z. B. Group-by-Period-Plots), die ähnliche Betrachtungen ermöglicht hätten, fehlen. Analysen der sechs randomisierten Behandlungssequenzen liegen ebenfalls nicht vor. Darüber hinaus fehlt eine Darstellung der Baseline-Werte zum Start der Behandlungsperiode 2 bzw. zum Ende der Washout-

Phase. Laut EPAR (European Public Assessment Report) [5] wurde auf Unterschiede in den Baseline-Werten des FEV1%, der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und der Schweißchlorid-Konzentration von Behandlungsperiode 1 und 2 mittels gepaartem t-Test geprüft, welche als unwesentlich eingestuft wurden. Diese Analysen wurden vom pU jedoch nicht vorgelegt. Ob sich die Gruppen untereinander zum Start der Behandlungsperiode 2 unterschieden, ist offen.

Damit lässt sich in der Gesamtschau festhalten, dass die vorhandenen Daten nicht auf das Vorhandensein von einem im Cross-Over-Design besonderem Verzerrungspotential hinweisen. Da jedoch für eine abschließende Beurteilung nur unzureichend Analysen vorgelegt wurden, wird das Verzerrungspotential als unklar bewertet.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 108

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Absolute Veränderung des FEV1% (Primärer Endpunkt)	Ja ¹⁾	Nein ²⁾³⁾	Nein	Nein	Niedrig
Anzahl der Todesfälle	Ja ¹⁾	Ja ⁴⁾	Nein	Nein	Niedrig
BMI	Ja ¹⁾	Nein ²⁾³⁾	Nein	Nein	Niedrig
Pulmonale Exazerbationen	Ja ¹⁾	Nein ²⁾³⁾	Nein	Nein	Niedrig
CFQ-R (Selbsteinschätzung)	Ja ¹⁾	Nein ²⁾³⁾	Nein	Nein	Niedrig
CFQ-R für Eltern/Betreuer	Ja ¹⁾	Nein ²⁾³⁾	Nein	Nein ⁵⁾	Niedrig
SF-12	Ja ¹⁾	Nein ²⁾³⁾	Nein	Nein ⁵⁾	Niedrig
Unerwünschte Ereignisse	Ja ¹⁾	Ja ⁴⁾	Nein	Ja ⁶⁾⁷⁾	Hoch

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 bei Datenbankschluss.

²⁾ Analyse im Full Analysis Set (= Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer *CFTR*-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation. Im Interventionsarm: 161 der 167 randomisierten Patientinnen und Patienten; im Kontrollarm: 161 der 165 randomisierten Patientinnen und Patienten): Der Anteil der nicht in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten beträgt damit 2 bzw. 4 %. Die Ausschlussgründe von der randomisierten Population können für Behandlungsperiode 1 vollständig nachvollzogen werden, für Behandlungsperiode 2 hingegen nicht.

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

⁴⁾ Analyse im Safety Set (Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation) wird als adäquat beurteilt.

⁵⁾ Die Analysen des SF-12 und der Betreuerversion des CFQ-R wurden im Herstellerdossier M4 [29,30] post hoc dargestellt. Die Daten wurden im Studienverlauf erhoben, im Studienbericht jedoch nicht ausgewertet.

⁶⁾ Ergebnisse der Sicherheitserhebungen werden nur für die Zeit unter Behandlung berichtet. Daten aus den Phasen Vorbehandlung und Nachbehandlung (einschließlich Washout) fehlen.

⁷⁾ Laut statistischem Output der Sicherheitsanalysen wurden Studienteilnehmende, die in beiden Behandlungsperioden die gleiche Intervention erhielten, als zwei Personen gezählt. Damit wären verbundene Daten als unverbundene Daten ausgewertet worden. Im Studienbericht findet sich jedoch keine Angabe, ob und bei wie vielen Studienteilnehmenden die gleiche Intervention in beiden Behandlungsperioden verabreicht wurde.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; ITT: Intention-to-Treat; SF-12: Short Form 12.

Das Verzerrungspotential wird für alle bewertungsrelevanten Endpunkte der Studie 108 insgesamt als niedrig eingeschätzt. Davon ausgenommen sind die Sicherheitsendpunkte, welche ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Der pU stellt Ereignisse dieser Kategorie ausschließlich für die achtwöchigen Behandlungsperioden dar. Die a priori festgelegten Phasen Vorbehandlung und Nachbehandlung (s. Tabelle 7) wurden hingegen nicht dargestellt. Damit bleibt unklar, wie viele unerwünschte Ereignisse in der Washout-Periode und nach Studienende auftraten und ob Unterschiede hinsichtlich der Vortherapie bestanden. Der pU hat sein Vorgehen nicht begründet.

Alle weiteren in Tabelle 10 aufgeführten Einschränkungen begründen in der Gesamtschau kein wesentliches Verzerrungspotential der jeweiligen Endpunkte.

2.5.4 Statistische Methoden

In Studie 108 wurde die Überlegenheit von TEZ/IVA plus IVA gegenüber Placebo im Cross-Over-Design getestet. Der SAP wurde vor Datenbankschluss und Entblindung finalisiert. Die Auswertungen im Studienbericht beziehen sich auf die SAP-Version 1.1 vom 24. Februar 2017. Für das Herstellerdossier M4 [29,30] legt der pU jedoch neue Analysen aller Endpunkte vor (s. u.).

Analysepopulationen

Es wurden vier mögliche Analysepopulationen in Studie 108 (s. Tabelle 11) bestimmt. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden im Full Analysis Set geplant, die der Sicherheitsendpunkte im Safety Set.

Tabelle 11: 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 einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation
Safety Set	Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation

Fallzahlplanung

Die Studie wurde für den primären Endpunkt „Absolute Veränderung im FEV1% von Studien-Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und 8“ unter den folgenden Annahmen gewertet:

- Angenommener Behandlungsunterschied zwischen TEZ/IVA plus IVA und Placebo in der Veränderung im FEV1% nach 8 Wochen: 3 %
 - Standardabweichung: 7 %
 - 2-seitiger Alpha-Fehler: 0,05
 - Power: 90 %
 - Drop-out-Rate: 10 %
- ➔ Erforderliche Stichprobengröße: 34 Patientinnen und Patienten pro Behandlungssequenz.

Statistische Hypothesen und Teststrategie

Da einige Endpunkte im Studienbericht nicht dargestellt wurden (wie SF-12 und die Elternversion des CFQ-R), werden aus Gründen der Konsistenz für alle Endpunkte die Analysen aus dem Herstellerdossier M4 [29,30] dargestellt. Die Analysen kontinuierlicher Endpunkte wurden laut Herstellerdossier mit einem Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) durchgeführt. Nach Begutachtung der dazu eingereichten statistischen Outputs handelt es sich hingegen um lineare Mixed-Effects-Modelle ohne Term zur Berücksichtigung wiederholter Messungen, d. h. mit Differenzwerten zwischen Baseline und dem Mittelwert aus Woche 4 und 8; diese werden im Folgenden beschrieben.

Primäre Analyse

Die Nullhypothese zum primären Endpunkt –

H_0 : Veränderung im absoluten FEV1% von Studien-Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und 8 im TEZ/IVA-Arm identisch mit dem Placeboarm –

wurde in der primären Analyse mittels linearem Mixed-Effects-Modell getestet. Das Analysemodell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Intervention, Behandlungsperiode, FEV1% bei Studien-Baseline und die Patientin/der Patient als Zufallseffekt.

Ein Term zur Berücksichtigung wiederholter Messungen war nicht enthalten. Es wurde angenommen, dass die intraindividuelle Kovarianz die gleiche Struktur der Compound Symmetry (CS) für Behandlungsperioden mit Placebo aufweist, sich aber von der CS-Struktur für Sequenzen mit aktiver Behandlung in beiden Behandlungsperioden unterscheidet. Die Freiheitsgrade für den F-Test für die festen Effekte wurden mittels der Kenward-Roger-Gleichung ermittelt. Es wurde keine Imputation für fehlende Daten durchgeführt.

Analyse sekundärer und weiterer Endpunkte

Alle Analysen der sekundären und weiteren Endpunkte waren laut Herstellerdossier M4 [29,30] durch eine hierarchische Teststrategie bestimmt. Die Sequenz der Testung ist in M4 jedoch nicht beschrieben.

Für die Endpunkte Veränderung im BMI, Veränderungen in den Domänen des CFQ-R und Veränderung im SF-12 wurden laut den statistischen Outputs zum Herstellerdossier Analysen mit einem linearen Mixed-Effects-Modell von Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und 8 ohne Term zur Berücksichtigung wiederholter Messungen durchgeführt. Feste Faktoren im Modell waren Intervention, Behandlungsperiode und die entsprechende Variable zu Studien-Baseline. Lediglich die Analysen der nicht-respiratorischen, selbstberichteten Domänen des CFQ-R bilden eine Ausnahme: hier wurde bei allen Domänen für den Wert zu Studien-Baseline der respiratorischen Domäne adjustiert. Die Analyse der Daten des SF-12 und der Elternversion des CFQ-R wurde im Studienbericht nicht vorgenommen, sondern nur für das Dossier durchgeführt.

Der Vergleich der Anzahl der pulmonalen Exazerbationen wurde mit einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) durchgeführt. In diesem Modell waren Intervention, Behandlungsperiode und FEV1% zu Studien-Baseline als feste Effekte und die Patientin/der Patient als zufälliger Effekt berücksichtigt. Die Analyse von Ereigniszeiten der pulmonalen Exazerbationen fand mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell statt. Die Response in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, vom pU definiert als ein Anstieg um ≥ 4 Punkte, wurde wiederum mit einem

GLMM mit einem analogen Aufbau analysiert, wobei der Wert der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Studien-Baseline berücksichtigt wurde. Effektschätzer zu den Sicherheitsendpunkten wurden ebenfalls mittels GLMM errechnet.

Subgruppenanalysen

Mit dem Herstellerdossier hat der pU Post-hoc-Subgruppenanalysen inklusive Interaktionstests zu allen in Modul 4 [29,30] dargestellten Endpunkten mit den folgenden Subgruppenmerkmalen eingereicht:

- Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)
- FEV1% bei Baseline (< 40 vs. ≥ 40 und < 70 vs. ≥ 70 %)
- Art der RF-Mutation (nichtkanonische Spleißmutation Klasse V vs. Missense-Mutation Klasse II–IV)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nordamerika vs. Europa)
- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja vs. nein)
- Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren (ja vs. nein)
- Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (ja vs. nein)
- Vorangegangene Inhalation von Kortikosteroiden (ja vs. nein)
- Vorangegangener Gebrauch von Azithromycin (ja vs. nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja vs. nein).

Diese Subgruppen entsprechen im Wesentlichen den im SAP für den primären Endpunkt definierten Subgruppen. Lediglich für FEV1 % wurde im SAP eine andere Subgruppeneinteilung gewählt (s. Tabelle 1).

Damit ergeben sich ca. 420 für die Nutzenbewertung relevante Interaktionstests. Im Ergebnisteil werden statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) von Subgruppenmerkmalen sowie Effektschätzer von Subgruppen mit nicht überlappenden Konfidenzintervallen berichtet.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Im Folgenden werden der Patientenfluss und die Charakterisierung der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe TEZ/IVA plus IVA (nachfolgend TEZ/IVA genannt) und der Kontrollgruppe (Placebo) sowie die Ergebnisse der Studie 108 dargestellt.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 166 Studienteilnehmende in Behandlungsperiode 1 in die relevanten Studienarme randomisiert und 166 Studienteilnehmende in Behandlungsperiode 2 (s. Tabelle 12). Dabei ist zu beachten, dass bedingt durch die beiden Behandlungsperioden die Summe dieser Zahlen die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmenden überschreitet (s. o. Beschreibung des Cross-Over-Studiendesigns).

Wirksamkeitsanalysen fanden anhand des FAS statt, darunter 161 Patientinnen und Patienten die Placebo erhielten und 161 Studienteilnehmende die TEZ/IVA erhielten (s. Tabelle 12). Von den ursprünglich randomisierten Studienteilnehmenden wurden zwei Personen (1 Placebo, 1 IVA-Mono) nach Randomisierung als Screen Failure erkannt und erhielten daraufhin keine Behandlung. Zwei weitere Studienteilnehmende wurden randomisiert und erhielten mindestens eine Studieninter-

vention. Aufgrund laut Studienbericht nicht zulässiger CFTR-Mutationen wurden diese Personen von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. Aus diesen Angaben lässt sich die Differenz der Studienpopulationen der randomisierten Studienteilnehmenden zum FAS in Behandlungsperiode 1 erklären. Allerdings ist das FAS zu Behandlungsperiode 2 um weitere 4 Personen reduziert. Es fehlen konkrete Angaben zu den Ausschlussgründen dieser Studienteilnehmenden aus den Wirksamkeitsanalysen.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben der Studie 108

Studie 108	Placebo n (%)	TEZ/IVA n (%)
Randomisiert	165 (100)	167 (100)
Intervention in Behandlungsperiode 1	82 (49,7)	84 (50,3)
Intervention in Behandlungsperiode 2	83 (50,3)	83 (49,7)
Full Analysis Set ¹⁾	161 (97,6)	161 (96,4)
Intervention in Behandlungsperiode 1	80 (48,5)	83 (49,7)
Intervention in Behandlungsperiode 2	81 (49,1)	78 (46,7)
Safety Set ²⁾	162 (98,2)	162 (97,0)
Intervention in Behandlungsperiode 1	81 (49,1)	84 (50,3)
Intervention in Behandlungsperiode 2	81 (49,1)	78 (46,7)
Behandlung in beiden Behandlungsperioden beendet ³⁾	156 (94,5)	158 (94,6)
Frühzeitiger Abbruch der Einnahme der Studienmedikation in Behandlungsperiode 1 ³⁾		
Unerwünschtes Ereignis	2 (1,2)	1 (0,6)
Non-Compliance mit Studienmedikation	1 (0,6)	0
Schwangerschaft	1 (0,6)	0
Schwangerschaft	0	1 (0,6)
Frühzeitiger Abbruch der Einnahme der Studienmedikation in Behandlungsperiode 2 ³⁾	0	0
Studie beendet ³⁾	156 (94,5)	159 (95,2)
Studienabbruch in Behandlungsperiode 1 ³⁾	6 (7,3)	2 (2,4)
Unerwünschtes Ereignis	2 (2,4)	0
Rücknahme der Einverständniserklärung	2 (2,4)	0
Lost to Follow-up	1 (1,2)	0
Andere Non-Compliance	1 (1,2)	1 (1,2)
Andere Gründe	0	1 (1,2)
Studienabbruch in Behandlungsperiode 2 ³⁾	0	0
<i>Übergang in Extensionsstudie 110</i>		
Behandlungskohorte	149 (90,3)	155 (92,8)
Beobachtungskohorte	0	0
<i>Behandlungsdauer⁴⁾ (Wochen)</i>		
Median (min; max)	8,0 (4; 9)	8,0 (6; 9)
<i>Nach Intervall</i>		
0 bis ≤ 2 Wochen	0	0
> 2 bis ≤ 4 Wochen	0	0
> 4 bis ≤ 8 Wochen	112 (69,6)	109 (67,7)
> 8 Wochen	49 (30,4)	52 (32,3)
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	n.b.	n.b.

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Summe der Angaben ergibt für beide Studienarme nicht konsistent die Anzahl der randomisierten Studienteilnehmenden oder Full Analysis Set oder Safety Set.

⁴⁾ Bezogen auf Full Analysis Set; Darstellung für Safety Set oder die randomisierte Population nicht verfügbar.

Abkürzungen: n.b.: nicht berichtet; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Relevante Charakteristika der FAS-Studienpopulation sind in Tabelle 13 dargestellt. Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist als Besonderheit des Cross-Over-Studiendesigns der Unterschied zwischen Werten zu Studien-Baseline und zu Perioden-Baseline zu beachten:

- Studien-Baseline wurde definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie erhoben wurde.
- Perioden-Baseline wurde definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in jeder Behandlungsperiode gesammelt wurde.

Der pU wählt in seinem Dossier die Darstellung der Werte zu Studien-Baseline. Für Patientinnen und Patienten aus Behandlungsperiode 2 werden daher ihre jeweiligen Werte vor Behandlungsperiode 1 (Studien-Baseline) dargestellt.

Hinsichtlich der Stratifizierungsmerkmale Art der RF-Mutation, Alter und FEV1 zeigt sich erwartungsgemäß eine gleichmäßige Verteilung in den randomisierten Armen der Studienpopulation (s. Tabelle 13). Zum Zeitpunkt der Aufnahme in Studie 108 waren die Patientinnen und Patienten durchschnittlich 32,6–36,7 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis ist mit einem Männeranteil von 42,5–47,4 % annähernd ausgeglichen. Die Studienteilnehmenden hatten in der Regel einen BMI im Normalbereich. Der Anteil des FEV1% zeigte sich bei der deutlichen Mehrheit im unterdurchschnittlichen Bereich (< 70%). Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten (54,3–62,7 %) waren *Pseudomonas-aeruginosa*-positiv. In jedem Studienarm und zu jeder Behandlungsperiode litten zu Studien-Baseline 10–11 Personen an einer akuten Pankreasinsuffizienz.

Abweichende Angaben zwischen Studienbericht und Herstellerdossier M4 [29,30] finden sich hinsichtlich des BMI in Behandlungsperiode 1 (s. u.). Es ist unklar, wodurch diese Abweichungen entstanden.

In den Studienunterlagen findet sich abgesehen von der Kategorisierung nach Art der RF-Mutation keine Übersicht der tatsächlich eingeschlossenen RF-Mutationstypen der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 13: Charakterisierung des Full Analysis Set¹⁾ der Studie 108 zu Studien-Baseline²⁾

Merkmal	Periode 1		Periode 2	
	Placebo (N = 80)	TEZ/IVA (N = 83)	Placebo (N = 81)	TEZ/IVA (N = 78)
<i>Art der RF-Mutation</i> ³⁾				
Klasse V	48 (60,0)	50 (60,2)	49 (60,5)	45 (57,7)
Klasse II–IV	32 (40,0)	33 (39,8)	32 (39,5)	33 (42,3)
<i>Alter zur Screening-Visite (Jahre)</i> ³⁾				
Mittelwert (SD)	32,6 (13,9)	35,6 (13,5)	36,7 (14,8)	35,6 (15,5)
Median (min; max)	30,0 (12; 72)	35,0 (12; 68)	35,0 (12; 68)	34,5 (12; 72)
<i>Altersklasse, n (%)</i>				
< 18 Jahre	11 (13,8)	11 (13,3)	13 (16,0)	10 (12,8)
≥ 18 Jahre	69 (86,3)	72 (86,7)	68 (84,0)	68 (87,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	34 (42,5)	35 (42,2)	37 (45,7)	37 (47,4)
weiblich	46 (57,5)	48 (57,8)	44 (54,3)	41 (52,6)

Merkmal	Periode 1		Periode 2	
	Placebo (N = 80)	TEZ/IVA (N = 83)	Placebo (N = 81)	TEZ/IVA (N = 78)
<i>Abstammung, n (%)</i>				
europäisch	77 (96,3)	80 (96,4)	80 (98,8)	77 (98,7)
afrikanisch	1 (1,3)	2	0	0
asiatisch	0	0	0	0
andere	1 (1,3)	1 (1,2)	1 (1,2)	0
nicht erfasst	1 (1,3)	0	0	1 (1,3)
<i>Region, n (%)</i>				
Nordamerika	39 (48,8)	45 (54,2)	43 (53,1)	36 (46,2)
Europa, Israel, Australien	41 (51,3)	38 (45,8)	38 (46,9)	42 (53,8)
<i>BMI (kg/m²)</i>				
Mittelwert (SD) ⁴⁾	24,6 (5,0)	23,6 (4,6)	24,7 (5,8)	24,5 (4,9)
Median (min; max)	23,7 (15,6; 37,0)	22,5 (16,2; 42,4)	23,5 (16,2; 49,7)	24,0 (15,2; 37,0)
<i>FEV1%</i>				
Mittelwert (SD)	62,1 (14,0)	61,8 (14,9)	62,3 (14,6)	62,5 (14,7)
Median (min; max)	61,6 (35,1; 93,5)	60,8 (34,6; 91,4)	63,2 (34,6; 92,2)	61,6 (35,0; 89,5)
<i>FEV1%-Klassen, n (%)³⁾</i>				
< 40	6 (7,5)	8 (9,6)	9 (11,1)	8 (10,3)
≥ 40 bis < 70	48 (60,0)	48 (57,8)	47 (58,0)	42 (53,8)
≥ 70 bis ≤ 90	25 (31,3)	25 (30,1)	23 (28,4)	28 (35,9)
> 90	1 (1,3)	2 (2,4)	2 (2,5)	0
<i>Vorherige Verwendung folgender Medikamente⁵⁾⁶⁾, n (%)</i>				
Dornase alfa	54 (67,5)	47 (56,6)	50 (61,7)	50 (64,1)
Inhalative Antibiotika	23 (28,8)	26 (31,3)	27 (33,3)	23 (29,5)
Azithromycin	38 (47,5)	32 (38,6)	32 (39,5)	30 (38,5)
Inhalat. Bronchodilatoren	71 (88,8)	74 (89,2)	70 (86,4)	67 (85,9)
Nur SABA	28 (35,0)	26 (31,3)	27 (33,3)	19 (24,4)
Nur LABA	11 (13,8)	9 (10,8)	6 (7,4)	17 (21,8)
SABA und LABA	32 (40,0)	39 (47,0)	37 (45,7)	31 (39,7)
Inhalation hypertoner Kochsalzlösung	39 (48,8)	43 (51,8)	45 (55,6)	35 (44,9)
Inhalative Kortikosteroide	45 (56,3)	50 (60,2)	45 (55,6)	48 (61,5)
<i>Pseudomonas-aeruginosa-Status, n (%)</i>				
positiv	48 (60,0)	52 (62,7)	44 (54,3)	44 (56,4)
negativ	32 (40,0)	31 (37,3)	37 (45,7)	34 (43,6)
<i>Akute Pankreasinsuffizienz, n (%)⁷⁾</i>				
ja	11 (13,8)	11 (13,3)	10 (12,3)	11 (14,1)
nein	56 (70,0)	60 (72,3)	60 (74,1)	59 (75,6)
Häufige (≥ 30 %) Vorerkrankungen nach MedDRA (Version 19.1)				
Systemorganklasse Preferred Term				
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	75 (93,8)	79 (95,2)	79 (97,5)	73 (93,6)
Zystische Fibrose - Lunge	75 (93,8)	78 (94,0)	79 (97,5)	72 (92,3)

Merkmal	Periode 1		Periode 2	
	Placebo (N = 80)	TEZ/IVA (N = 83)	Placebo (N = 81)	TEZ/IVA (N = 78)
Erkrankungen d. Atemwege, d. Brustraums u. d. Mediastinums Asthma	65 (81,3) 30 (37,5)	68 (81,9) 29 (34,9)	68 (84,0) 24 (29,6)	66 (84,6) 25 (32,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Pankreasinsuffizienz Refluxkrankheit	52 (65,0) 23 (28,8) 21 (26,3)	65 (78,3) 32 (38,6) 30 (36,1)	57 (70,4) 26 (32,1) 28 (34,6)	48 (61,5) 26 (33,3) 24 (30,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (46,3)	44 (53,0)	2 (51,9)	49 (62,8)
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- u. Knochenkrankungen	31 (38,8)	40 (48,2)	39 (48,1)	34 (43,6)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	35 (43,8)	35 (42,2)	36 (44,4)	40 (51,3)
Erkrankungen des Immunsystems	33 (41,3)	34 (41,0)	27 (33,3)	28 (35,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (31,3)	30 (36,1)	31 (38,3)	21 (26,9)
Untersuchungen	19 (23,8)	28 (33,7)	20 (24,7)	15 (19,2)

- ¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer *CFTR*-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation. Angaben für randomisierte Population nicht verfügbar.
- ²⁾ Definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, d. h. vor Behandlungsperiode 1, erhoben wurde. Den Angaben zu Studienteilnehmenden der Behandlungsperiode 2 liegen somit ebenfalls nur die Werte zu Baseline vor Behandlungsperiode 1 zugrunde.
- ³⁾ Stratifizierungsmerkmale: Art der RF-Mutation (nichtkanonische Spleißmutation Klasse V vs. Missense-Mutation Klasse II–IV), Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und FEV1 (< 70 vs. ≥ 70 % des Normwerts).
- ⁴⁾ Abweichungen zu den Angaben in Herstellerdossier M4 [29,30]; es finden sich sowohl die Angaben aus dem Studienbericht als auch niedrigere Angaben in der Tabelle der Patientencharakteristika.
- ⁵⁾ Beinhaltet Medikamente, deren Einnahme vor der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen wurde und während der ersten Behandlungsperiode weiter eingenommen werden konnten.
- ⁶⁾ Entsprechend der Kategorisierungen des WHO DDE (Version März 2016).
- ⁷⁾ Definiert als Elastase -1 im Stuhl < 200 $\mu\text{g/g}$.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; LABA: Long-acting beta-2 agonists; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RF: Residual Function; SABA: Short-acting beta-2 agonists; WHO DDE: World Health Organization – Drug Dictionary Enhanced.

Protokollverletzungen

Laut Studienbericht traten bei 5 Patientinnen und Patienten wichtige Protokollverletzungen während der Screening-Phase auf: Bei 4 Frauen wurde kein Schwangerschaftstest durchgeführt und die Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfolgte bei einer Person verzögert.

Drei Studienteilnehmende zeigten während der Behandlungsperioden eine unzureichende Compliance (< 80 %, 2 im Placebo- und 1 im Verumarm). Zudem nahmen 2 Studienteilnehmende während einer Placebo-Behandlungsperiode und 3 während einer TEZ/IVA-Behandlungsperiode untersagte Begleitmedikation ein.

Begleitmedikation

Als Begleitmedikation waren in Studie 108 Arzneimittel definiert, deren Einnahme während einer Behandlungsperiode begann oder andauerte.

Die am häufigsten verwendeten Medikamente (von > 30 % der Studienteilnehmenden) sind in Tabelle 14 dargestellt. Am häufigsten wurden Arzneimittel für das respiratorische System eingenommen, gefolgt vom systemischen Antibiotika Azithromycin sowie dem Präparat Colecalciferol.

Tabelle 14: Begleitmedikation mit Häufigkeit von > 30 % während der Studienbehandlung im Full Analysis Set¹⁾

Begleitmedikation ²⁾	Placebo (N = 161) n (%)	TEZ/IVA (N = 161) n (%)
Jegliche Begleitmedikation	161 (100)	161 (100)
Dornase alfa	106 (65,8)	97 (60,2)
Salbutamol	101 (62,7)	92 (57,1)
Natriumchlorid	101 (62,7)	83 (51,6)
Azithromycin	73 (45,3)	63 (39,1)
Colecalciferol	52 (32,3)	50 (31,1)

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Entsprechend der Kategorisierungen des WHO DDE (Version März 2016).

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; WHO DDE: World Health Organization – Drug Dictionary Enhanced.

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 zur Veränderung der begleitenden Therapie nicht weiter ausgeführt.

2.6.2 Mortalität

Mortalität wurde in Studie 108 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

2.6.3 Morbidität

Spirometrie: FEV1%

Als primärer Endpunkt der Studie 108 wurde die absolute Veränderung im FEV1% von Studien-Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und 8 untersucht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen um 6,7 [95%-KI: 5,5; 7,9] zugunsten der Intervention TEZ/IVA (Tabelle 15).

Tabelle 15: Absolute Veränderung im FEV1%; Full Analysis Set¹⁾

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 161 62,2 (14,3)	N = 161 62,1 (14,7)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	N = 160 61,7 (14,1)	N = 159 68,5 (15,9)
Mittlere Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 LS Mean (SE)	N = 160 -0,3 (0,5)	N = 159 6,4 (0,5)
Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert	6,7 [5,5; 7,8], < 0,0001	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ LS Mean Difference, laut statistischen Outputs zum Herstellerdossier basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit den festen Faktoren Behandlung, Behandlungsperiode, Studien-Baseline FEV1% und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekunden-volumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für den primären Endpunkt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht ($p = 0,0367$), Altersgruppe (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) zur Screening-Visite ($p < 0,0001$) und FEV1% zu Baseline < 70 vs. ≥ 70 % ($p = 0,0436$). Nur für die Subgruppe Alter ergaben sich keine überlappenden Konfidenzintervalle (KI):

LS Mean Difference für Altersgruppe < 18 Jahre: 12,4 [95%-KI: 7,0; 17,9], $p < 0,0001$ vs.

LS Mean Difference für Altersgruppe ≥ 18 Jahre: 5,7 [95%-KI: 4,7; 6,8], $p < 0,0001$.

Ernährungszustand: BMI

Patientinnen und Patienten der Studie 108 wiesen zu Studien-Baseline im Mittelwert einen BMI im Normalbereich auf. Dieser veränderte sich im Verlauf in beiden Studienarmen nur geringfügig. Die Differenz der mittleren Veränderungen zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Absolute Veränderung im BMI; Full Analysis Set¹⁾

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 161 24,6 (5,4)	N = 161 24,1 (4,7)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
Mittlere Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 LS Mean (SE)	N = 161 0,2 (0,1)	N = 160 0,3 (0,1)
Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert	0,2 [-0,001; 0,3], 0,0519	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ LS Mean Difference, laut statistischen Outputs zum Herstellerdossier basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit den festen Faktoren Behandlung, Behandlungsperiode, Studien-Baseline FEV1% und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekunden-volumens am standardisierten Normalwert in Prozent; LS: Least Squares; n.b.: nicht berichtet; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Im Studienbericht findet sich zudem eine deskriptive Auswertung der BMI-z-Scores für Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren (s. Tabelle 17). Es findet sich keine Angabe, wie viele Patientinnen und Patienten zu dieser Altersklasse gehören und damit die Analysepopulation bilden. Im naiven Vorher-Nachher-Vergleich zeigt sich im Placeboarm von Studien-Baseline zu Woche 8 eine Veränderung um -0,03 Punkte im z-Score zuungunsten von Placebo. Im Verumarm zeigte sich eine Veränderung um 0,23 Punkte zugunsten der Intervention.

Tabelle 17: Veränderung im BMI-z-Score¹⁾ in der Altersklasse < 20 Jahre, Full Analysis Set²⁾

Studie 108	Placebo (N = 161) ³⁾	TEZ/IVA (N = 161) ³⁾
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 29 -0,05 (1,35)	N = 28 -0,33 (1,42)
Woche 8 Mittelwert (SD)	N = 28 -0,07 (1,43)	N = 28 -0,11 (1,29)
Absolute Veränderung zu Woche 8 Mittelwert (SD)	N = 28 -0,03 (0,23)	N = 28 0,23 (0,44)

¹⁾ Deskriptive Auswertung ohne Angabe von p-Werten.

²⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Der z-Score war nur für Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren verfügbar. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zu dieser Altersgruppe gehörten.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; SD: Standardabweichung; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für den Endpunkt „Absolute Veränderung im BMI“ einen Beleg ($p = 0,0016$) für eine Effektmodifikation durch die Altersgruppe zur Screening-Visite (< 18 oder ≥ 18 Jahre). Die Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference) der mittleren Veränderung zum Durchschnitt aus Woche 4 und Woche 8 in der Altersgruppe < 18 Jahre betrug 0,8 [95%-KI: 0,3; 1,4] mit $p = 0,0051$. Die Mittelwertdifferenz für die Gruppe der Studienteilnehmenden ≥ 18 Jahre war mit 0,1 [95%-KI: -0,1; 0,2] und $p = 0,3996$ hingegen nicht statistisch signifikant.

Symptomatik: Pulmonale Exazerbationen

Während der achtwöchigen Behandlungszeit traten pulmonale Exazerbationen bei 19 Patientinnen und Patienten im Placeboarm und bei 11 Personen im Verumarm auf (s. Tabelle 18). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation“ ist ein Post-hoc-Endpunkt, welchen der pU

in den Studienunterlagen der Studie 108 nicht berichtet. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für beide Endpunkte stellt der pU zudem Inzidenzdichten und ein darauf basierendes Rate Ratio in den Zusatzanalysen zum Herstellerdossier M4 [29,30] zur Verfügung. Insgesamt erlebte eine Person zwei pulmonale Exazerbationen während einer Placebo-Behandlungsperiode. Niemand wurde während der Behandlungsperioden zweimal aufgrund einer Exazerbation hospitalisiert. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und den damit verbundenen geringen Abweichungen zu der Personenzahl mit mindestens einem Ereignis wird auf eine Darstellung des Rate Ratios in der Nutzenbewertung verzichtet.

Tabelle 18: Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen; Full Analysis Set¹⁾

Studie 108	Placebo (N = 161) n (%)	TEZ/IVA (N = 161) n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem Ereignis			
Pulmonale Exazerbationen	19 (11,8)	11 (6,8)	RR ²⁾ : 0,6 [0,3; 1,2]; 0,1220 HR ³⁾ : 0,5 [0,3; 1,2]; 0,1096
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation	5 (3,1)	3 (1,9)	RR ²⁾ : 0,6 [0,2; 2,5]; 0,4849 HR ³⁾ : 0,6 [0,1; 2,4]; 0,4547

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Generalisiertes lineares gemischtes Modell mit binominaler Verteilungsfunktion unter Berücksichtigung von Intervention, Behandlungsperiode und FEV1% zu Studien-Baseline als feste Effekte und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

³⁾ Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Berücksichtigung von Intervention, Behandlungsperiode und FEV1% zu Studien-Baseline als feste Effekte und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekunden-volumens am standardisierten Normalwert in Prozent HR: Hazard Ratio; RR: Relatives Risiko; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für den Endpunkt der pulmonalen Exazerbationen keine Belege für eine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale. Hinsichtlich der Ereigniszeit-analyse zu Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,0001$) mit dem Subgruppenmerkmal „FEV1% zu Baseline“ (< 40 vs. ≥ 40 %), allerdings mit überlappenden Konfidenzintervallen der Effektschätzer in den beiden Subgruppen.

Symptomatik: CFQ-R

Die Veränderungen in den Morbiditätsdomänen des selbstberichteten CFQ-R sind in Tabelle 19 dargestellt. Die Ergebnisse der Fragebogenversionen für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren und für Jugendliche/Erwachsene werden gepoolt berichtet. In der respiratorischen Domäne zeigte sich eine statistisch signifikante Differenz der absoluten Veränderungen zum Mittelwert der Wochen 4 und 8 zwischen den Behandlungsarmen von 10,8 [95%-KI: 8,3; 13,3] zugunsten der Intervention.

Für diese Domäne präsentiert der pU zudem eine Responderanalyse auf Basis einer MID von ≥ 4 Punkten. Dieses Kriterium erreichten 34,8 % der Patientinnen und Patienten unter Placebo und 68,9 % unter TEZ/IVA. Die Wahrscheinlichkeit für eine Zunahme um mindestens 4 Punkte innerhalb der achtwöchigen Behandlungsperiode war statistisch signifikant höher für den Verumarm: Relatives Risiko (RR) = 1,9 [95%-KI: 1,5; 2,4] mit $p < 0,0001$.

In den anderen Domänen des CFQ-R der Kategorie Morbidität zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede in den Veränderungen: In der Domäne „Gewichtsprobleme“ zugunsten des Verumarms, in der gastrointestinalen Domäne hingegen zuungunsten des Verumarms. Hedges' g über- bzw. unterschreitet in beiden Fällen jedoch nicht die Irrelevanzschwelle von |0,2| (s. Tabelle 19).

Tabelle 19: Veränderungen in den Symptomdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung);
Full Analysis Set¹⁾

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
Domäne „Atmungssystem“²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 161 68,7 (18,3)	N = 161 68,2 (17,5)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	N = 160 67,7 (17,8)	N = 161 78,2 (15,3)
Mittlere Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 LS Mean (SE)	N = 160 -0,9 (1,0)	N = 161 9,9 (1,0)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	10,8 [8,3; 13,3], < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,8 [0,6; 1,1]	
Domäne „Gewichtsprobleme“²⁾⁴⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 156 87,8 (21,8)	N = 155 87,1 (24,7)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	N = 155 88,1 (21,7)	N = 155 91,3 (17,1)
Mittlere Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 LS Mean (SE)	N = 155 0,5 (1,2)	N = 155 4,1 (1,2)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	3,6 [0,4; 6,7], 0,0265	
Hedges' g [95%-KI]	0,2 [0,0; 0,5]	
Gastrointestinale Domäne²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 161 83,6 (17,1)	N = 161 84,2 (16,5)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	N = 160 85,8 (15,2)	N = 161 83,6 (17,4)
Mittlere Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 LS Mean (SE)	N = 160 1,9 (0,9)	N = 161 -0,6 (0,9)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-2,6 [-4,8; -0,4], 0,0227	
Hedges' g [95%-KI]	-0,2 [-0,5; -0,02]	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Score von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen weniger Symptomen.

³⁾ LS Mean Difference, laut statistischen Outputs zum Herstellerdossier basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit den festen Faktoren Behandlung, Behandlungsperiode, Wert der respiratorischen Domäne des CFQ-R zu Studien-Baseline und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

⁴⁾ Die Domäne „Gewichtsprobleme“ ist nicht in der Kinderversion (12–13 Jahre) enthalten.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Für Studienteilnehmende im Alter von 12 bis 13 Jahren füllten zusätzlich Eltern oder Betreuungspersonen einen CFQ-R-Fragebogen zur Fremdeinschätzung aus. Es ist unklar, wie groß diese Gruppe ist und damit die Analysepopulation bildet. In den zu den Herstelleranalysen eingereichten statistischen Outputs ist zudem der Mittelwert aus Woche 4 und 8 nicht dargestellt, zu welchem eine Veränderung zu Studien-Baseline errechnet wird. Im Studienbericht werden die Ergebnisse dieser Fragebogenversion nicht berichtet.

Bei jeweils fünf ausgewerteten Fragebögen pro Studienarm zeigte sich in keiner der Symptomdomänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Veränderungen in den Symptomdomänen des CFQ-R (Eltern-/Betreuerversion); Full Analysis Set¹⁾

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
Domäne „Atmungssystem“²⁾		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 5 83,3 (14,2)	N = 5 78,9 (14,4)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 5 -1,4 (7,7)	N = 5 2,0 (7,7)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	3,4 [-23,9; 30,6], 0,7731	
Domäne „Gewichtsprobleme“²⁾		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 5 66,7 (33,3)	N = 5 80,0 (29,8)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 5 3,5 (14,7)	N = 5 13,2 (14,7)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	9,7 [-42,3; 61,6], 0,6648	
Gastrointestinale Domäne²⁾		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 5 82,2 (6,1)	N = 5 77,8 (17,6)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 5 4,7 (10,6)	N = 5 -1,3 (10,6)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-6,0 [-43,4; 31,4], 0,7069	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Score von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen weniger Symptomen.

³⁾ LS Mean Difference, laut statistischen Outputs zum Herstellerdossier basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit den festen Faktoren Behandlung, Behandlungsperiode, Wert der jeweiligen Domäne des CFQ-R zu Studien-Baseline und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; n.b.: nicht berichtet; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Subgruppenanalysen

Statistisch signifikante Interaktionstests wurden für die folgenden Symptomdomänen der CFQ-R-Version zur Selbsteinschätzung vorgelegt:

- Alter in der respiratorischen Domäne ($p = 0,0044$) mit
LS Mean Difference für Altersgruppe <18 Jahre: 1,8 [95%-KI: -3,4; 6,9], $p = 0,4717$ vs.
LS Mean Difference für Altersgruppe ≥ 18 Jahre: 12,3 [95%-KI: 9,6; 15,0], $p < 0,0001$.

und

- mit überlappenden Konfidenzintervallen der Effektschätzer für FEV1% zu Baseline (< / ≥ 40 %) ($p = 0,0039$), Art der RF-Mutation ($p = 0,0184$) und vorheriger Gebrauch von Azithromycin ($p = 0,0255$) für die Domäne „Gewichtsprobleme“.

Für die gastrointestinale Domäne, die Responderanalyse und die Eltern-/Betreuerversion ergaben sich keine Belege für eine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale.

2.6.4 Lebensqualität

Lebensqualität: CFQ-R

Die Veränderungen in den Lebensqualitätsdomänen des selbstberichteten CFQ-R sind in Tabelle 21 dargestellt. Ergebnisse der Versionen für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren und Jugendlichen/Erwachsenen wurden analog zu den Symptomdomänen gemeinsam berichtet.

Abgesehen von der Domäne „Essstörungen“, zeigte sich in allen Domänen eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderungen zum Mittelwert der Wochen 4 und 8 zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Intervention TEZ/IVA. Für die Domänen „Körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ überschreitet das Konfidenzintervall von Hedges' g zudem die Irrelevanzschwelle von $|0,2|$.

Tabelle 21: Veränderungen in den Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Full Analysis Set⁽¹⁾

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“⁽²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 161 70,2 (23,0)	N = 161 73,3 (22,3)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	N = 160 67,6 (24,6)	N = 161 76,7 (21,7)
Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 LS Mean (SE)	N = 160 -2,9 (1,1)	N = 161 3,8 (1,1)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	6,8 [4,0; 9,5], < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,5 [0,3; 0,7]	
Domäne „Vitalität“⁽²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 156 59,2 (19,9)	N = 155 60,5 (17,7)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	N = 155 57,0 (19,9)	N = 155 65,4 (17,6)

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 155 -2,5 (1,1)	N = 155 5,4 (1,1)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	7,9 [5,2; 10,5], < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,6 [0,3; 0,8]	
Domäne „Gefühlslage“⁽²⁾		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 161 80,2 (15,9)	N = 161 82,0 (15,8)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	N = 160 79,6 (15,7)	N = 161 83,5 (15,0)
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 160 -0,8 (0,7)	N = 161 1,8 (0,7)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	2,5 [0,8; 4,2], 0,0036	
Hedges' g [95%-KI]	0,3 [0,1; 0,5]	
Domäne „Körperbild“⁽²⁾		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 161 84,1 (18,0)	N = 161 82,9 (17,3)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	N = 161 84,0 (17,6)	N = 161 85,8 (16,5)
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 161 -0,03 (0,8)	N = 161 2,1 (0,8)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	2,2 [0,5; 3,9], 0,0123	
Hedges' g [95%-KI]	0,2 [0,0; 0,4]	
Domäne „Esstörungen“⁽²⁾		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 161 93,4 (12,9)	N = 161 93,0 (14,5)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	N = 160 91,1 (14,6)	N = 161 92,4 (14,2)
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 160 -2,2 (0,8)	N = 161 -0,8 (0,8)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	1,4 [-0,5; 3,4], 0,1560	
Domäne „Therapiebelastungen“⁽²⁾		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 161 62,7 (21,8)	N = 161 64,0 (21,8)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	N = 161 62,2 (22,2)	N = 161 67,0 (21,8)
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 161 -0,3 (0,9)	N = 161 2,5 (0,9)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	2,9 [0,9; 4,9], 0,0056	
Hedges' g [95%-KI]	0,2 [0,0; 0,5]	

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“^(1,2)		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 156 63,9 (21,4)	N = 155 65,9 (20,6)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	N = 156 61,4 (21,0)	N = 155 71,3 (19,1)
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 156 -2,8 (1,0)	N = 155 6,1 (1,0)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	8,9 [6,7; 11,2], <0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,7 [0,5; 1,0]	
Domäne „Rollenfunktion“^(1,2)		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 156 83,0 (16,2)	N = 155 83,9 (16,6)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	N = 155 80,3 (17,9)	N = 155 84,5 (17,2)
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 155 -2,5 (1,0)	N = 155 0,7 (1,0)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	3,1 [0,8; 5,5], 0,0086	
Hedges' g [95%-KI]	0,3 [0,0; 0,5]	
Domäne „Soziale Einschränkungen“^(1,2)		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 161 67,4 (18,3)	N = 161 69,9 (17,7)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	N = 161 67,7 (18,1)	N = 161 73,0 (16,7)
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 161 0,3 (0,8)	N = 161 3,1 (0,8)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	2,8 [1,0; 4,6], 0,0021	
Hedges' g [95%-KI]	0,3 [0,1; 0,5]	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Score von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen besserer Lebensqualität.

³⁾ LS Mean Difference, laut statistischen Outputs zum Herstellerdossier basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit den festen Faktoren Behandlung, Behandlungsperiode, Wert der respiratorischen Domäne des CFQ-R zu Studien-Baseline und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

⁴⁾ Die Domäne „Gewichtsprobleme“ ist nicht in der Kinderversion (12–13 Jahre) enthalten.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Die Ergebnisse der Fragebögen des CFQ-R zur Fremdeinschätzung für Studienteilnehmende im Alter von 12 bis 13 Jahren sind in Tabelle 22 berichtet. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in dieser Altersspanne waren und damit die Grundlage der Analysepopulation bilden. In den zu den Herstelleranalysen eingereichten statistischen Outputs ist zudem der Mittelwert aus Woche 4 und 8 nicht dargestellt, zu welchem eine Veränderung zu Studien-Baseline errechnet wird. Im Studienbericht werden die Ergebnisse dieser Fragebogenversion nicht berichtet.

Keine der Domänen zeigte statistisch signifikante Unterschiede in den Veränderungen zu Baseline zwischen den Studienarmen.

Tabelle 22: Veränderungen in den Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R (Eltern-/Betreuerversion); Full Analysis Set⁽¹⁾

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“⁽²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 5 64,4 (32,8)	N = 5 79,3 (22,9)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 LS Mean (SE)	N = 5 10,1 (11,1)	N = 5 -7,1 (11,1)
Mittelwertdifferenz ⁽³⁾ [95%-KI], p-Wert	-17,2 [-56,5; 22,0], 0,3239	
Domäne „Vitalität“⁽²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 5 73,3 (8,2)	N = 5 70,7 (16,7)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 LS Mean (SE)	N = 5 8,4 (5,5)	N = 5 -1,4 (5,5)
Mittelwertdifferenz ⁽³⁾ [95%-KI], p-Wert	-9,8 [-29,0; 9,4], 0,2598	
Domäne „Gefühlslage“⁽²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 5 89,3 (13,8)	N = 5 80,0 (23,1)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 LS Mean (SE)	N = 5 2,1 (3,9)	N = 5 -2,8 (3,9)
Mittelwertdifferenz ⁽³⁾ [95%-KI], p-Wert	-4,9 [-18,7; 8,8], 0,4126	
Domäne „Körperbild“⁽²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 5 95,6 (9,9)	N = 5 86,7 (19,9)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 LS Mean (SE)	N = 5 -1,5 (3,3)	N = 5 3,7 (3,3)
Mittelwertdifferenz ⁽³⁾ [95%-KI], p-Wert	5,3 [-6,6; 17,2], 0,3213	
Domäne „Schulaktivitäten“⁽²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 5 82,2 (20,2)	N = 5 82,2 (20,2)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 5 -2,6 (7,1)	N = 5 -6,3 (7,1)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-3,7 [-28,5; 21,0], 0,7244	
Domäne „Esstörungen“⁽²⁾		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 5 83,3 (28,9)	N = 5 80,0 (29,8)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 5 9,9 (6,4)	N = 5 5,1 (6,4)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-4,8 [-27,3; 17,7], 0,6211	
Domäne „Therapiebelastungen“⁽²⁾		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 5 51,1 (27,9)	N = 5 55,6 (32,4)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 5 14,6 (3,3)	N = 5 7,6 (3,3)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-6,9 [-18,3; 4,4], 0,1862	
Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“⁽²⁾		
<i>Studien-Baseline</i> Mittelwert (SD)	N = 5 73,3 (23,0)	N = 5 71,1 (24,3)
<i>Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
<i>Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8</i> LS Mean (SE)	N = 5 6,0 (10,0)	N = 5 -4,9 (10,0)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-11,0 [-46,1; 24,2], 0,4741	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Score von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen besserer Lebensqualität.

³⁾ LS Mean Difference, laut statistischen Outputs zum Herstellerdossier basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit den festen Faktoren Behandlung, Behandlungsperiode, Wert der jeweiligen Domäne des CFQ-R zu Studien-Baseline und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; n.b.: nicht berichtet; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Subgruppenanalysen

Statistisch signifikante Interaktionstests ergaben für die Lebensqualitätsdomänen der CFQ-R-Version zur Selbsteinschätzung einen Beleg für Effektmodifikationen durch die folgenden Merkmale:

- FEV1% zu Baseline ($< / \geq 70$ %) ($p = 0,0124$), vorheriger Gebrauch von Azithromycin ($p = 0,0253$) und Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0,0362$) für die Domäne „Körperliches Wohlbefinden“,

- FEV1% zu Baseline ($< / \geq 70$ %) ($p = 0,0294$), vorheriger Gebrauch inhalativer Antibiotika ($p = 0,0183$), vorherige Inhalation hypertoner Kochsalzlösung ($p = 0,0352$) und Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0,0334$) für die Domäne „Vitalität“,
- Vorherige Inhalation von Glukokortikoiden ($p = 0,0309$) für die Domäne „Gefühlslage“,
- Vorherige Inhalation hypertoner Kochsalzlösung ($p = 0,0329$) für die Domäne „Körperbild“,
- FEV1% zu Baseline ($< / \geq 40$ %) ($p = 0,0343$) und vorherige Inhalation hypertoner Kochsalzlösung ($p = 0,0126$) für die Domäne „Esstörungen“,
- Altersgruppe zu Screening ($p = 0,0016$) und vorherige Inhalation von Antibiotika ($p = 0,0339$) für die Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“,
- Vorherige Inhalation hypertoner Kochsalzlösung ($p = 0,0003$) für die Domäne „Rollenfunktion“,
- FEV1% zu Baseline ($< / \geq 40$ %) ($p = 0,0432$) für die Domäne „Soziale Einschränkungen“.

Dabei überlappten sich die Konfidenzintervalle der Effektschätzer für alle Subgruppen mit folgenden Ausnahmen:

- Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ für Altersgruppe (< 18 vs. ≥ 18 Jahre):
LS Mean Difference [95%-KI], p-Wert: -0,9 [-9,0; 7,1], 0,8043 vs. 10,3 [8,0; 12,6], $< 0,0001$
- Domäne „Rollenfunktion“ für vorherige Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (ja vs. nein):
LS Mean Difference [95%-KI], p-Wert: -0,8 [-3,5; 1,9], 0,5522 vs. 7,4 [3,7; 11,2], 0,0002.

Für die Eltern-/Betreuerversion ergaben sich keine Belege für eine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale.

Lebensqualität: SF-12

Lebensqualität wurde in Studie 108 zudem mit dem Fragebogen SF-12 erfasst. Die Veränderungen von Studien-Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 waren sowohl im Physical Component Summary (PCS) als auch im Mental Component Summary (MCS) statistisch signifikant stärker im Verum- als im Placeboarm (s. Tabelle 23). Hedges' g überschreitet für den PCS die Irrelevanzschwelle von $|0,2|$, für den MCS hingegen nicht.

Tabelle 23: Veränderungen in den Component Summaries des SF-12; Full Analysis Set¹⁾

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
Physical Component Summary²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 159 49,6 (7,2)	N = 160 50,0 (7,8)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und 8 LS Mean (SE)	N = 158 -1,0 (0,4)	N = 160 1,4 (0,4)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	2,4 [1,5; 3,3], $< 0,0001$	
Hedges' g [95%-KI]	0,5 [0,3; 0,7]	

Studie 108	Placebo (N = 161)	TEZ/IVA (N = 161)
Mental Component Summary²⁾		
Studien-Baseline Mittelwert (SD)	N = 159 51,6 (9,0)	N = 160 52,6 (7,1)
Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Mittelwert (SD)	n.b.	n.b.
Absolute Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und 8 LS Mean (SE)	N = 158 -0,7 (0,4)	N = 160 0,7 (0,4)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI], p-Wert	1,3 [0,3; 2,4], 0,0113	
Hedges' g [95%-KI]	0,2 [0,0; 0,5]	

¹⁾ Full Analysis Set (Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer *CFTR*-Mutation, die eine Restfunktion aufweisen soll, und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation).

²⁾ Score von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen besserer Lebensqualität.

³⁾ LS Mean Difference, laut statistischen Outputs zum Herstellerdossier basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit den festen Faktoren Behandlung, Behandlungsperiode, Wert der jeweiligen Domäne des SF-12 zu Studien-Baseline und der Patientin/dem Patienten als zufälliger Effekt.

Abkürzungen: *CFTR*: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; n.b.: nicht berichtet; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: Short Form 12; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für den PCS einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale

- Altersgruppe zur Screening-Visite ($p = 0,0093$) mit
LS Mean Difference für Altersgruppe < 18 Jahre: -0,3 [95%-KI: -1,2; 0,7], $p = 0,5178$ vs.
LS Mean Difference für Altersgruppe ≥ 18 Jahre: 2,9 [95%-KI: 1,9; 4,0], $p < 0,0001$.

und

- den vorherigen Gebrauch hypertoner Salzlösung ($p = 0,0257$), allerdings mit überlappenden Konfidenzintervallen der Effektschätzer in den Subgruppen.

Für den MCS zeigte sich kein Beleg einer Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale.

2.6.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Studie 108 oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie bei Studienteilnehmenden, die in die Extensionsstudie wechselten, erhoben. Der pU berichtet allerdings ausschließlich UE, die während der Behandlungsperioden auftraten. UE der vorab definierten Phasen Vorbehandlung und Nachbehandlung (einschließlich Washout-Periode) wurden nicht berichtet.

Die Dauer der Exposition mit der Studienmedikation betrug in beiden Studienarmen im Median 8 Wochen (s. Tabelle 12). Der pU macht keine Angaben zur Beobachtungszeit.

In Tabelle 24 sind die UE der Studie 108 zusammengefasst. Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit mindestens einem UE des Grades 3 oder 4, schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) oder UE, das zum Therapieabbruch führte, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Zudem ist anzumerken, dass einige im Folgenden dargestellten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) Symptome der zystischen Fibrose enthalten. 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 „Morbidity“ enthalten sind (s. Kapitel 3).

Tabelle 24: Zusammenfassung zum Auftreten von UE in den Behandlungsperioden im Safety Set¹⁾ der Studie 108

Anteil der Patienten mit ≥ 1 Ereignis²⁾	Placebo (N = 162) n (%)	TEZ/IVA (N = 162) n (%)	RR [95%-KI], p-Wert
UE jeglichen Grades	126 (77,8)	117 (72,2)	- ³⁾
UE des Grades ≥ 3	9 (5,6)	4 (2,5)	0,4 [0,1; 1,4], 0,1571 ⁴⁾
SUE	14 (8,6)	8 (4,9)	0,6 [0,2; 1,3], 0,1889 ⁵⁾
UE, das zum Therapieabbruch führte	1 (0,6)	0	0,0 [0,0; -], 0,9843 ⁵⁾

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation

²⁾ Beobachtungsperiode: Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie bei Studienteilnehmenden, die in die Extensionsstudie wechselten.

³⁾ Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.

⁴⁾ Eigene Berechnung (OpenEpi, Two by Two Table, Chi-Quadrat-Test)

⁵⁾ Generalisiertes lineares gemischtes Modell mit binominaler Verteilungsfunktion unter Berücksichtigung von Intervention und Behandlungsperiode als feste Effekte und der Patientin/dem Patienten als zufälliger Effekt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Subgruppenanalysen:

Sowohl für SUE als auch für UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen. Für UE des Grades 3 oder 4 liegen keine Interaktionstests vor.

Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 %

Am häufigsten wurden UE in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ mit dem PT „Husten“ in beiden Studienarmen berichtet (s. Tabelle 25). Dies wurde gefolgt von den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Mit Ausnahme der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ traten numerisch mehr UE im Placeboarm auf. Der größte Unterschied in der Häufigkeit der UE zeigte sich in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“: 9,3 % bzw. 15 Studienteilnehmende mehr im Placeboarm berichteten hier UE während der achtwöchigen Behandlungsperiode. Der pU berichtet in den Zusatzanalysen zum Herstellerdossier für den Vergleich in diesem SOC ein statistisch signifikantes RR von 0,8 [95%-KI: 0,6; 0,997] mit $p = 0,0471$.

Tabelle 25: UE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 10\%$ in den Behandlungsperioden im Safety Set²⁾ der Studie 108

MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term	Placebo (N = 162)	TEZ/IVA (N = 162)	RR [95%-KI], p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	73 (45,1)	58 (35,8)	0,8 [0,6; 0,997]; 0,0471 ⁴⁾
Husten	30 (18,5)	23 (14,2)	n.b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63 (38,9)	57 (35,2)	0,9 [0,7; 1,2], 0,6218 ⁴⁾
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	31 (19,1)	21 (13,0)	n.b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32 (19,8)	37 (22,8)	1,1 [0,7; 1,7], 0,5690 ⁴⁾
Erkrankungen des Nervensystems	19 (11,7)	30 (18,5)	1,5 [0,9; 2,6], 0,1013 ⁴⁾
Kopfschmerzen	13 (8,0)	19 (11,7)	n.b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (19,8)	26 (16,0)	0,8 [0,5; 1,3]; 0,3449 ⁴⁾
Untersuchungen	28 (17,3)	17 (10,5)	0,6 [0,3; 1,1]; 0,0772 ⁵⁾

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

²⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ MedDRA-Version 19.1.

⁴⁾ Generalisiertes lineares gemischtes Modell mit binominaler Verteilungsfunktion unter Berücksichtigung von Intervention und Behandlungsperiode als feste Effekte und der Patientin/dem Patienten als zufälliger Effekt.

⁵⁾ Eigene Berechnung (OpenEpi, Two by Two Table, Chi-Quadrat-Test).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechnet; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder 4

Es traten hauptsächlich leichte und mittelschwere UE auf. Die häufigsten UE des Grades 3 oder 4 betrafen neben den SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Numerisch traten mehr UE des Grades 3 oder 4 im Placeboarm als im Verumarm auf (s. Tabelle 26).

Tabelle 26: UE¹⁾ des Grades 3 oder 4 mit Inzidenz $\geq 1\%$ in den Behandlungsperioden im Safety Set³⁾ der Studie 108

MedDRA-Systemorganklasse ⁴⁾ Preferred Term	Placebo (N = 162)	TEZ/IVA (N = 162)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	4 (2,5)	1 (0,6)
Hämoptyse	3 (1,9)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,9)	2 (1,2)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	3 (1,9)	2 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,2)	0
Fatigue	2 (1,2)	0

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

²⁾ Schwellenwert von 1 % aufgrund der niedrigen kumulativen Inzidenz gewählt.

³⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

⁴⁾ MedDRA-Version 19.1.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Während der achtwöchigen Behandlungsperioden traten numerisch mehr SUE im Kontroll- als im Verumarm auf (s. Tabelle 27). Die häufigsten SUE waren infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF. Jeweils zwei Studienteilnehmende im Placeboarm erlitten eine Pneumonie, eine Hämoptysis und hatten abdominale Schmerzen, während im Verumarm kein Ereignis dieser PT auftrat.

Tabelle 27: SUE¹⁾ mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ ²⁾ in den Behandlungsperioden im Safety Set³⁾ der Studie 108

MedDRA-Systemorganklasse ⁴⁾ Preferred Term	Placebo (N = 162)	TEZ/IVA (N = 162)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (5,6)	5 (3,1)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	8 (4,9)	4 (2,5)
Pneumonie	2 (1,2)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	3 (1,9)	1 (0,6)
Hämoptysis	2 (1,2)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,2)	0
Abdominale Schmerzen	2 (1,2)	0

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die mehr als ein SUE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

²⁾ Schwellenwert von 1% aufgrund der niedrigen kumulativen Inzidenz gewählt.

³⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

⁴⁾ MedDRA-Version 19.1.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bezogen auf die vom pU im Herstellerdossier [29,30] als UE von besonderem Interesse (jeglichen Schweregrades) bezeichneten UE zeigten sich im GLMM keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen:

- Erhöhte Transaminasenwerte: RR = 2,0 [95%-KI: 0,4; 10,9]; p = 0,4197,
- Respiratorische Symptome: RR = 0,7 [95%-KI: 0,3; 1,4]; p = 0,2892,
- Respiratorische Ereignisse: RR = 0,6 [95%-KI: 0,3; 1,2]; p = 0,1410.

Zu beachten ist, dass der pU respiratorische Symptome als Teilmenge der respiratorischen Ereignisse definierte (s. Tabelle 7).

Für die UE „Erhöhte Transaminasenwerte“ und „Respiratorische Ereignisse“ zeigten die Interaktionstests für keine der definierten Subgruppenfaktoren statistisch signifikante Ergebnisse. Hinsichtlich der respiratorischen Symptome ergaben Interaktionstests einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (p = 0,0262), allerdings mit überlappenden Konfidenzintervallen der Effektschätzer in den Subgruppen.

Erhöhte Transaminasen

Erhöhte Transaminase-Werte wurden bei 4 Studienteilnehmenden unter TEZ/IVA und 2 Studienteilnehmenden unter Placebo berichtet. Kein Ereignis wurde als schwer (\geq Grad 3) oder schwerwiegend eingestuft oder führte zu einem Therapieabbruch (s. Tabelle 28).

Tabelle 28: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse¹⁾ im Safety Set²⁾ in den Behandlungsperioden der Studie 108: Erhöhte Transaminasen

UE von besonderem Interesse: erhöhte Transaminasen MedDRA ³⁾ Preferred Term	Placebo (N = 162) n (%)	TEZ/IVA (N = 162) n (%)
Personen mit mindestens einem Ereignis	2 (1,2)	4 (2,5)
Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (1,2)	3 (1,9)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (1,2)	3 (1,9)
Personen mit erhöhten Transaminasen des Grades > 3, SUE oder Therapieabbruch	0	0

¹⁾ A priori 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. Erstmalige Bezeichnung als UE von besonderem Interesse im Herstellerdossier M4 [29,30].

²⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ MedDRA-Version 19.1.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: Unerwünschte Ereignis.

Respiratorische Ereignisse und Symptome

Insgesamt traten numerisch mehr respiratorische Ereignisse bzw. Symptome bei Studienteilnehmenden des Placeboarms als im Verumarm auf. Kein Ereignis wurde als schwer (> Grad 3) oder schwerwiegend eingestuft. Bei einem Patienten oder einer Patientin des Placeboarms führte ein respiratorisches Symptom zu einem Therapieabbruch (s. Tabelle 29).

Tabelle 29: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse¹⁾ im Safety Set²⁾ in den Behandlungsperioden der Studie 108: Respiratorische Ereignisse und Symptome

UE von besonderem Interesse: Respiratorische Ereignisse und Symptome MedDRA ³⁾ Preferred Term	Placebo (N = 162) n (%)	TEZ/IVA (N = 162) n (%)
Personen mit mindestens einem Ereignis	22 (13,6)	14 (8,6)
Unwohlsein in der Brust	0	2 (1,2)
Dyspnoe	11 (6,8)	9 (5,6)
Abnormale Atmung	5 (3,1)	3 (1,9)
Asthma	3 (1,9)	0
Bronchospasmus	2 (1,2)	0
Giemen	3 (1,9)	3 (1,9)
Personen mit respiratorischem Ereignis des Grades ≥ 3 oder SUE	0	0
Personen mit respiratorischem Ereignis und anschließendem Therapieabbruch	1 (0,6)	0

¹⁾ A priori definiert als PT Unwohlsein in der Brust, PT Dyspnoe, PT Abnormale Atmung, PT Asthma, PT Bronchiale Hyperreaktivität, PT Bronchospasmus, PT Giemen. Erstmalige Bezeichnung als UE von besonderem Interesse im Herstellerdossier M4 [29,30].

²⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ MedDRA-Version 19.1.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von TEZ/IVA plus IVA (AWG B)

Gemäß Zulassung ist TEZ/IVA als Kombinationsbehandlung mit IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren indiziert,

- die homozygot für die *F508del*-Mutation sind (AWG A) oder
- heterozygot für die *F508del*-Mutation 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* (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 B. Die Nutzenbewertung für das AWG A ist in einem separaten Dokument abgebildet.

Zur Überprüfung der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen AWG fehlt eine Darstellung der tatsächlich eingeschlossenen Mutationstypen in Studie 108. Die für Studie 108 zulässigen Mutationen *R347H* und *D110H* sind nicht im finalen AWG umfasst, wobei aus dem EPAR [5] hervorgeht, dass Studienteilnehmende diese Mutation besaßen. Wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft, ist allerdings unklar. Im Herstellerdossier M4 [29,30] findet sich die Angabe, dass 6 von 244 Studienteilnehmenden eine Mutation außerhalb des AWG hatten. Diese Angabe scheint sich auf das FAS zu beziehen. Eine Zuordnung auf die Interventionsarme TEZ/IVA und Placebo ist nicht erfolgt und erscheint dem pU auch nicht mehr möglich zu sein. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus dem ersten Protokollamendment, mit welchem die für den Studieneinschluss zulässigen *CFTR*-Mutationen einerseits geändert wurden und andererseits eine Bestätigung der Mutationstypen während der Screening-Phase erfolgen musste. Auch hier ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten betroffen waren und ob für alle bereits eingeschlossenen Studienteilnehmenden eine nachträgliche Bestimmung erfolgen konnte.

Trotz der dargestellten Unsicherheiten wird davon ausgegangen, dass die Mehrheit der Studienpopulation von der Zulassung umfasste Mutationen hatten, sodass Studie 108 in der Nutzenbewertung herangezogen wird.

Anhand der Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten der Studie 108 aus Deutschland stammten. Jedoch erscheinen Ergebnisse aus den beteiligten Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

3.2 Design und Methodik der Studien

Studie 108

Die pivotale Studie im AWG B ist eine multizentrische, randomisiert kontrollierte, doppelblinde, Cross-Over-Studie der Phase III mit drei Behandlungsarmen und zwei Behandlungsperioden zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit IVA im Vergleich zu Placebo in der Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren, die heterozygot für die *F508del*-Mutation des *CFTR*-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer *CFTR*-Restfunktion haben (Studie 108). Die Studie ist beendet und die finalen Studienunterlagen liegen vor.

Die Studie umfasste eine Screening-Periode (28 Tage), eine achtwöchige Behandlungsperiode mit anschließendem Cross-Over in eine weitere achtwöchige Behandlungsperiode, eine achtwöchige Washout-Periode zwischen den Behandlungsperioden und eine Sicherheitsvisite 28 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments. Nach Abschluss der Behandlungsperiode konnten die Studienteilnehmenden in eine unkontrollierte Extensionsstudie eingeschlossen werden; in diesem Fall entfiel die Sicherheitsnachbeobachtung.

Das primäre Zielkriterium der Studie war die Veränderung der Lungenfunktion gemessen als absolute Veränderung im prozentuellen Anteil des vorhergesagten forcierten Einsekunden-volumens (FEV1%) als Mittelwert der Behandlungswoche 4 und 8 zu Baseline. Als in der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertete Endpunkte liegen Daten zu pulmonalen Exazerbationen, Veränderungen im BMI, Veränderungen in den Domänen des CFQ-R, Veränderungen im SF-12 und zum Auftreten unerwünschter Ereignisse und zu Todesfällen vor. Bei Wechsel in die Extensionsstudie war die Studiervisite zu Behandlungswoche 8 der letzte Erhebungszeitpunkt.

Studienpopulation

Gemäß Einschlusskriterien umfasste die Studienpopulation CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit einer heterozygoten *F508del*-Mutation des *CFTR*-Gens und einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel. Zudem mussten die Studienteilnehmenden im Lungenfunktionstest FEV1%-Werte von ≥ 40 und ≤ 90 % erreichen und eine stabile Symptomatik aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einer stark eingeschränkten Leberfunktion waren von der Studienpopulation ausgeschlossen.

Insgesamt wurden von den 248 Studienteilnehmenden 165 Patientinnen und Patienten in einer von zwei Behandlungsperioden zu einem Placeboarm und 167 zu einem Studienarm mit TEZ/IVA randomisiert. Wirksamkeitsanalysen fanden anhand des FAS statt, darunter 161 Patientinnen und Patienten, die Placebo erhielten, und 161 Studienteilnehmende, die TEZ/IVA erhielten. Das Safety Set umfasste jeweils 162 Patientinnen und Patienten in der Interventions- und in der Kontrollgruppe.

Baseline-Charakteristika stellt der pU getrennt nach Studienarmen und Behandlungsperioden für das FAS dar. Für alle Patientinnen und Patienten sowie die beiden Behandlungsperioden wählt der pU die Werte zu Studien-Baseline, d. h. nur vor Beginn der ersten Behandlungsperiode und nicht die entsprechenden Werte zu Beginn der zweiten Behandlungsperiode. Zudem werden Studienergebnisse als Veränderung zu Studien-Baseline berechnet. Andererseits ist diese Darstellung für die Beurteilung des Verzerrungspotentials im Cross-Over-Studiendesign problema-

tisch (s. u.). Darüber hinaus können Imbalancen der tatsächlich ausgewerteten Studienarme, d. h. unabhängig von Behandlungsperiode, nicht abschließend beurteilt werden.

Das Alter der Patientinnen und Patienten betrug im Median 30–35 Jahre. Der größte Anteil der Patientinnen und Patienten (53,8–60 %) erzielte zu Studienbeginn FEV1%-Werte im Bereich von ≥ 40 bis < 70 % und 28,4–35,9 % der Patientinnen und Patienten FEV1%-Werte von ≥ 70 bis ≤ 90 %. FEV1%-Werte unter 40 % wurden für 7,5–11,1 % der Patientinnen und Patienten berichtet, obwohl diese gemäß Einschlusskriterien eigentlich nicht in die Studie hätten eingeschlossen werden sollen. Mehr als die Hälfte (54,3–62,7 %) der Patientinnen und Patienten waren *Pseudomonas-aeruginosa*-positiv. Hinsichtlich des BMI finden sich im Herstellerdossier M4 [29,30] zwei Angaben, von denen eine den Daten des Studienberichts entspricht und die andere den Angaben der Patientinnen und Patienten der Studie 106 aus AWG A. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei den dargestellten Angaben aus dem Studienbericht um die korrekten Daten handelt, nach denen die Patientinnen und Patienten im Median einen BMI von 22,5–24,0 aufwiesen.

Zu Studienbeginn wurden inhalative Bronchodilatoren von den meisten Patientinnen und Patienten (> 85 %) eingesetzt. Mehr als die Hälfte der Studienpopulation verwendete inhalative Kortikosteroide. Unterschiede von mehr als 10 % zwischen den Studienarmen beider Behandlungsperioden zeigte sich hinsichtlich der vorherigen Verwendung von Dornase alfa (67,5 % im Kontroll- und 56,6 % im Verumarm der Behandlungsperiode 1), der Art der verwendeten Bronchodilatoren (nur SABA 35,0 % im Kontrollarm der Behandlungsperiode 1 und 24,4 % im Verumarm der Behandlungsperiode 2; nur LABA 7,4 % im Kontroll- und 21,8 % im Verumarm der Behandlungsperiode 2) sowie der Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (55,6 % im Kontroll- und 44,9 % im Verumarm der Behandlungsperiode 2). Diese Imbalancen können dem Zufall geschuldet sein, sind allerdings bei der Beurteilung der Studienergebnisse zu berücksichtigen.

Informationen zur Anzahl an pulmonalen Exazerbationen in der Vergangenheit liegen nicht vor.

Der Einfluss verschiedener Patientencharakteristika auf die Studienergebnisse wurde im Dossier in Subgruppenanalysen untersucht. Die gewählten Subgruppen entsprechen den im SAP für den primären Endpunkt definierten Subgruppen (Alter, Geschlecht, FEV1% zu Studien-Baseline, Art der RF-Mutation, Region, Antibiotika-Inhalation vor Studienbeginn, Inhalation mit Bronchodilatoren vor Studienbeginn, Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung vor Studienbeginn, Kortikosteroid-Inhalation vor Studienbeginn, Gebrauch von Azithromycin vor Studienbeginn, *Pseudomonas-aeruginosa*-Status zu Studien-Baseline). Unklar ist, warum der pU bei dem Subgruppenfaktor FEV1% von der a priori definierten Subgruppeneinteilung (< 40 vs. 40 bis < 70 vs. ≥ 70 %) abweicht und nur die Subgruppen FEV1% < 40 / ≥ 40 % und FEV1% < 70 / ≥ 70 % im Dossier gegenüberstellt.

Studienmedikation

Die Studienmedikation bestand in der Interventionsgruppe aus der Einnahme des Kombinationspräparats TEZ/IVA morgens und der Einnahme des Monopräparats IVA abends. In der Kontrollgruppe wurde in diesem Schema ein entsprechendes Placebo-Präparat eingenommen. Die mediane Behandlungsdauer im FAS betrug in beiden Studienarmen 8,0 Wochen. 94,5 bzw. 94,6 % der Studienteilnehmenden schlossen die Therapie in beiden Behandlungsperioden ab. Unklar ist, warum die Summe der angegebenen Behandlungs- bzw. Studienabschließenden und der Abbrechenden nicht die Studienpopulation ergeben.

Häufig verwendete Begleitmedikationen während der Studie waren Dornase alfa, Salbutamol, Natriumchlorid, Azithomycin und Colecalciferol. Diese wurden numerisch häufiger im Kontroll- als im Verumarm eingenommen.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt mit unklar bewertet. Maßgeblich hierfür ist die nicht abschließend mögliche Bewertung potentieller Verzerrungen aufgrund des Cross-Over-Studiendesigns. Der pU legt insgesamt nur wenige und allem Anschein nach auch nicht vollständige Daten vor, die den Ausschluss eines Periodeneffektes oder Carry-Over-Effekts nicht vollumfänglich ermöglichen. Nach Behandlungsperiode getrennte Auswertungen liegen lediglich für den primären Endpunkt vor. Der in der primären Analyse enthaltene Periodeneffekt war statistisch nicht signifikant. Es ist unklar, ob dies auch auf alle weiteren Endpunkte zutrifft. Die im EPAR [5] erwähnten Vergleiche der Baseline-Werte von Behandlungsperiode 1 und 2 wurden nicht vorgelegt. Die Wahl der Länge der Washout-Phase scheint mit 8 Wochen plausibel für schnell ansprechende Endpunkte. Hinsichtlich pulmonaler Exazerbationen erscheint ein vollständiges Abklingen innerhalb von 8 Wochen jedoch unwahrscheinlich, was eventuell den Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienintervention in Behandlungsperiode 2 begründet. Der pU hat seine Rationale dazu nicht dargelegt. Allerdings entsteht hierdurch wiederum die Möglichkeit eines Selektions-Bias (s. u.). Anhaltende positive oder negative Effekte über das Ende einer Behandlungs- und Washout-Periode hinweg sind dennoch im BMI sowie dem Auftreten von chronischen oder schweren bzw. schwerwiegenden UE vorstellbar.

Weitere Unsicherheiten hinsichtlich des Verzerrungspotentials auf Studienebene ergeben sich aus abweichenden Angaben zur Methode der Erzeugung der Randomisierungssequenz. In den Studienunterlagen findet sich lediglich der Hinweis, dass ein externer Dienstleister (Cytel Inc.) Randomisierungscode bereitstellen sollte. Laut dem Herstellerdossier wurde der Randomisierungscode vom pU selbst computergeneriert.

Für alle Wirksamkeitsendpunkte ergibt sich zudem ein Verzerrungspotential durch die Festlegung der Analysepopulation. Ausschlussgründe vom FAS können für Behandlungsperiode 1 nachvollzogen werden, für Behandlungsperiode 2 hingegen nicht. Inwieweit hierdurch eine verzerrende Selektion von Studienteilnehmenden für die Wirksamkeitsanalysen stattfand, lässt sich nicht abschließend beurteilen. Ein weiterer Selektionseffekt kann auf Studienebene aufgetreten sein, indem – abweichend zu Behandlungsperiode 1 – nur Patientinnen und Patienten mit Behandlungsperiode 2 fortfahren durften, bei denen innerhalb von zwei Wochen vor Behandlungsperiode 2 keine nicht-CF-bedingten akuten Erkrankungen auftraten, wobei keine Kriterien für die Klassifikationen solcher Erkrankungen identifiziert werden konnten. Da der Anteil an Studienteilnehmenden im FAS in Behandlungsperiode 2 an den randomisierten Studienteilnehmenden 94 % im Verum- und 98 % im Kontrollarm beträgt und damit nur geringfügig abweicht, wird der Einfluss eines möglicherweise existierenden Selektions-Bias jedoch als gering eingeschätzt.

Statistische Methoden

Das primäre Studienziel der Studie 108 war der Nachweis der Überlegenheit von TEZ/IVA plus IVA gegenüber Placebo basierend auf dem Endpunkt absolute Veränderung im FEV1% von Studien-Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8. Der pU begründet nicht, warum

Veränderungen nicht über die Behandlungsdauer von 8 Wochen, sondern zum Mittelwert der letzten beiden Messungen einer Behandlungsperiode berechnet werden.

Durch die nicht abschließend mögliche Bewertung des Verzerrungspotentials des Cross-Over-Studiendesigns lässt sich nicht beurteilen, inwiefern das vom pU gewählte Vorgehen, die Interventionsarme unabhängig von der Behandlungsperiode gemeinsam auszuwerten, adäquat ist.

Für das Herstellerdossier M4 [29,30] legt der pU neue Analysen aller Endpunkte sowie von nicht im Studienbericht dargestellten Endpunkten vor. Da einige Endpunkte im Studienbericht nicht dargestellt wurden, werden in der Nutzenbewertung für alle Endpunkte die Analysen aus dem Herstellerdossier dargestellt. Aufgrund unterschiedlicher oder fehlender Angaben zu den für das Herstellerdossier durchgeführten Analysen, bestehen hierzu jedoch erhebliche Unsicherheiten. Laut Herstellerdossier handele es sich bei den Modellen für kontinuierliche Endpunkte um MMRM, was jedoch nach Begutachtung der dazu eingereichten statistischen Outputs nicht bestätigt werden kann. Stattdessen handelt es sich um lineare Mixed-Effects-Modelle ohne Term zur Berücksichtigung wiederholter Messungen. Darüber hinaus ist die Testsequenz der hierarchischen Analyse und die Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung des dritten Interventionsarms IVA-Monotherapie unklar. Die wenigen Ausführungen im Herstellerdossier sind hierzu einerseits unzureichend und beziehen sich andererseits auf MMRM, wodurch die Gültigkeit aller weiteren Aussagen fraglich ist.

Studie VX14-661-110

Über 90 % der Patientinnen und Patienten wechselten nach Abschluss der Studie 108 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 06. 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. 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 randomisierten kontrollierten Daten nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

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 ≥ 3 , ≥ 5 , ≥ 10 % werden als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens bewertet (s. Tabelle 5).

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

Interventionseffekte bezogen auf die Kategorien Mortalität und Morbidität

Es traten keine Todesfälle während der Studie 108 auf. Die Bewertung der Wirksamkeit bezieht sich demnach auf die im Folgenden dargestellten Endpunkte der Morbidität.

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich im BMI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Veränderungen von Studien-Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und 8. In den Studienunterlagen ist der Mittelwert aus Woche 4 und 8 selbst nicht angegeben, sondern lediglich das Ausmaß der Veränderung im jeweiligen Studienarm. Die deskriptive Auswertung der z-Scores für Studienteilnehmende jünger als 20 Jahre zeigte eine Veränderung zugunsten des Verumarms und zuungunsten des Kontrollarms. Dabei sind die Unterschiede zwischen den Studienarmen zu Studien-Baseline zu beachten. Unter der Annahme, dass Patientinnen und Patienten im Verumarm zu Studien-Baseline zufälligerweise einen niedrigeren z-Score aufwiesen, könnten die beobachteten Veränderungen auch der Regression zum Mittelwert geschuldet sein. Es ist unklar, inwiefern besonders der BMI-z-Score krankheitsspezifisch ein adäquates Maß zur Beschreibung des Ernährungszustands bei CF-Erkrankten darstellt. Darüber hinaus stellt der pU nicht dar, wie viele Studienteilnehmende jünger als 20 Jahre waren und die Analysepopulation bilden, wodurch die Datenvollständigkeit nicht beurteilt werden kann.

Hinsichtlich der Endpunkte der pulmonalen Exazerbationen zeigten sich sowohl im Vergleich der Personen mit mindestens einem Ereignis als auch in der Ereigniszeitanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Anzahl der Zensierungen in der Ereigniszeitanalyse und die medianen Zeiten bis zum ersten Ereignis in den Studienarmen wurden nicht berichtet. Das Verzerrungspotential für die Endpunkte der pulmonalen Exazerbationen wird insgesamt als niedrig bewertet.

In der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zeigte sich basierend auf den Daten der Selbsteinschätzung und der Analyse im Mixed-Effects-Modell ein statistisch signifikanter und gemäß Hedges' g klinisch relevanter Vorteil für TEZ/IVA plus IVA im Vergleich zu Placebo (Hedges' g: 0,8 [95%-KI: 0,6; 1,1]). Die Responderanalyse zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ bestätigt das Ergebnis (RR = 1,9 [95%-KI: 1,5; 2,4]). In der Domäne „Gewichtsprobleme“ zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von TEZ/IVA plus IVA gegenüber Placebo, in der Domäne „Gastrointestinale

Symptome“ hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Verumarms. Hedges' g über- bzw. unterschreitet in beiden Fällen jedoch nicht die Irrelevanzschwelle von $[0,2]$. Unklar ist, welcher Rationale die Adjustierung der statistischen Modelle aller Domänen für den Wert der Domäne „Atmungssystem“ zu Studien-Baseline folgte und warum nicht für den Wert in der jeweiligen Domäne zu Studien-Baseline adjustiert wurde. Die Ergebnisse für die Symptomdomänen des CFQ-R werden insgesamt mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Anhand der Fremdeinschätzung durch die Eltern bzw. Betreuungspersonen konnte kein Unterschied in den Symptomdomänen zwischen den Gruppen beobachtet werden. Ähnlich wie bei den Analysen des BMI werden auch hier die Mittelwerte aus Woche 4 und 8 und die Anzahl der in Frage kommenden Studienteilnehmenden nicht berichtet. Unklar ist, warum die Ergebnisse der Fremdeinschätzung nicht bereits im Studienbericht dargestellt wurden, sondern erst mit dem Herstellerdossier M4 [29,30].

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen der Morbiditätsendpunkte zeigte sich das Subgruppenmerkmal „Altersgruppe zur Screening-Visite“ sowohl für Veränderungen im BMI als auch für die Domäne „Atmungssystem“ als Effektmodifikator. In beiden Fällen überlappten die Konfidenzintervalle der Effektschätzer in den Subgruppen nicht. Während jedoch der Behandlungseffekt im BMI für die Subgruppe der < 18-Jährigen statistisch signifikant war und in der Altersgruppe ≥ 18 Jahre nicht, zeigte sich ein gegenteiliges Bild für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R; hier war der Gruppenunterschied lediglich in der Altersgruppe ≥ 18 Jahre statistisch signifikant, nicht aber für die Altersgruppe < 18 Jahre.

Das Subgruppenmerkmal „FEV1% zu Baseline“ ($< / \geq 40$ %) zeigte statistisch signifikante Interaktionen für die Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation“ und „Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R“. Für diese Domäne war ebenfalls der Interaktionstest für „Art der RF-Mutation“ statistisch signifikant. In der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R zeigte sich zudem „Vorheriger Gebrauch von Azithromycin“ als statistisch signifikanter Effektmodifikator. Die Konfidenzintervalle überlappten sich in all diesen Subgruppen jedoch, sodass diese Ergebnisse, besonders in Anbetracht der hohen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests, wenig aussagekräftig sind.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei geringem Verzerrungspotential zeigte sich in der Studie 108 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA in Kombination mit IVA gegenüber Placebo in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. In der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationsbehandlung gegenüber Placebo; in der gastrointestinalen Domäne hingegen ein statistisch signifikanter Nachteil. Diese Effekte sind jedoch nicht in klinisch relevantem Ausmaß. In den Endpunkten BMI und den pulmonalen Exazerbationen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Inwiefern es sich bei den beobachteten Effektmodifikationen um Zufallsbefunde bedingt durch die hohe Anzahl der Interaktionstests handelt, ist unklar. Aufgrund der heterogenen Befunde lassen sich keine abschließenden Aussagen treffen.

3.4 Lebensqualität

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU Daten der neun Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R sowie des SF-12 vor.

Wie bereits unter Morbidität ausgeführt, liegen für den CFQ-R sowohl Daten der Selbst- als auch Fremdeinschätzung vor, wobei die Ergebnisse aus der Version zur Fremdeinschätzung nur ergänzend betrachtet werden.

Interventionseffekt bezogen auf die Kategorie Lebensqualität

In acht der neun Domänen des CFQ-R der Lebensqualität („Körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „Körperbild“, „Therapiebelastung“, „Subjektive Gesundheitseinschätzung“, „Rollenfunktion“ und „Soziale Einschränkungen“) wurde ein statistisch signifikanter Effekt in der absoluten Veränderung zu Studien-Baseline zugunsten von TEZ/IVA plus IVA beobachtet. Unter Berücksichtigung der Effektgröße basierend auf Hedges' g werden die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für drei Domänen („Körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“) als klinisch relevant eingeschätzt. Warum im Analysemodell für alle Domänen für den Wert der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Studien-Baseline und nicht die jeweilige Domäne adjustiert wurde, wurde vom pU nicht begründet. Das Verzerrungspotential wird für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Basierend auf der Fremdeinschätzung zeigte sich für keine Domäne des CFQ-R ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Lebensqualität. Für diesen Fragebogen werden Mittelwerte aus Woche 4 und 8 und die Anzahl der in Frage kommenden Studienteilnehmenden nicht berichtet. Wie auch für die Symptomdomänen ist auch unklar, warum die Ergebnisse der Fremdeinschätzung nicht bereits im Studienbericht dargestellt wurden, sondern erst mit dem Herstellerdossier M4 [29,30].

Im PCS sowie im MCS des SF-12 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Kombinationstherapie von TEZ/IVA plus IVA gegenüber Placebo. Die Effektstärke im PCS kann zudem als klinisch relevant eingeschätzt werden, im MCS hingegen nicht. Wie auch bei der Version zur Fremdeinschätzung des CFQ-R werden die Ergebnisse des SF-12 ausschließlich im Herstellermodul M4 [29,30] berichtet. Mittelwerte aus Woche 4 und 8 wurden nicht dargestellt.

Subgruppenanalysen

Für sieben der acht Domänen des CFQ-R der Selbsteinschätzung mit statistisch signifikanten Effekten in der Hauptanalyse zeigten sich wiederum statistisch signifikante Interaktionen mit Subgruppenmerkmalen (Domänen „Körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „Körperbild“, „Subjektive Gesundheitseinschätzung“, „Rollenfunktion“ und „Soziale Einschränkungen“). Dabei überlappten die Konfidenzintervalle aller Effektschätzer in den Subgruppen mit folgenden Ausnahmen:

- Die Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ für das Merkmal Altersgruppe < 18 vs. ≥ 18 Jahre, wobei der Gruppenunterschied lediglich für die Altersgruppe ≥ 18 Jahre statistisch signifikant war,
- und die Domäne „Rollenfunktion“ für vorherige Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (ja vs. nein), wobei der Gruppenunterschied sich nur für Personen ohne Inhalation statistisch signifikant zeigte.

Im SF-12 zeigten sich im PCS statistisch signifikante Effektmodifikationen durch die Altersgruppe zur Screening-Visite mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied nur für die Altersgruppe ≥ 18 Jahre und den vorherigen Gebrauch hypertoner Salzlösung, allerdings mit überlappenden Konfidenzintervallen der Effektschätzer in den Subgruppen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bei geringem Verzerrungspotential zeigte sich in der Studie 108 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA in Kombination mit IVA gegenüber Placebo in den selbstberichteten Domänen „Körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R. In den Domänen „Gefühlslage“, „Körperbild“, „Therapiebelastung“, „Rollenfunktion“, „Soziale Einschränkungen“ und „Gewichtsprobleme“ zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für die Kombinationsbehandlung gegenüber Placebo; jedoch nicht in klinisch relevantem Ausmaß.

Auch im PCS des SF-12 zeigte sich bei geringem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA in Kombination mit IVA gegenüber Placebo. Im MCS zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombinationsbehandlung, jedoch nicht in klinisch relevantem Ausmaß.

Inwiefern es sich bei den beobachteten Effektmodifikationen um Zufallsbefunde bedingt durch die hohe Anzahl der Interaktionstests handelt, ist unklar. Aufgrund der heterogenen Befunde lassen sich keine abschließenden Aussagen treffen.

3.5 Sicherheit

Die Sicherheitsbewertung von TEZ/IVA und IVA basiert in Studie 108 ausschließlich auf den UE, die während einer der achtwöchigen Behandlungsperiode erstmals aufgetreten sind. UE wurden auch außerhalb der Behandlungsperioden erfasst, jedoch vom pU nicht berichtet. Die Nichtberichterung von UE außerhalb der Behandlungsperioden, besonders der Phase Nachbeobachtung (inkl. Washout), wird kritisch gesehen. Die ohnehin kurze Beobachtungszeit wird dadurch abermals reduziert. Zudem ist durch das vom pU gewählte Vorgehen offen, ob relevante UE nach Ende der Behandlungsperioden aufgetreten sind und wie diese sich in ihrer Häufigkeit hinsichtlich Vortherapie und Behandlungsperiode unterscheiden.

Die Dauer der Exposition mit der Studienmedikation betrug in beiden Studienarmen im Median 8 Wochen. Der pU macht keine Angaben zur Beobachtungszeit. 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.

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 UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, wobei hauptsächlich leichte und mittelschwere UE auftraten. Im SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ traten im Verumarm statistisch signifikant weniger UE jeglichen Schweregrads auf als im Kontrollarm. Die kumulative Inzidenz der UE des Grades 3 oder 4 lag in SOC und PT in beiden Studienarmen unter 3 %. Das häufigsten SUE war mit 4,9 bzw. 2,5 % im

Kontroll- bzw. Interventionsarm mit „Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF“ ein Symptom der Grunderkrankung.

UE von besonderem Interesse wurden in der Studie nicht präspezifiziert. Hinsichtlich der vom pU im Herstellerdossier definierten UE von besonderem Interesse „Erhöhte Transaminasenwerte“, „Respiratorische Symptome“ und „Respiratorische Ereignisse“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Im SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ traten im Verumarm statistisch signifikant weniger UE jeglichen Schweregrads auf als im Kontrollarm. In den Kategorien UE des Grades ≥ 3 , SUE oder Therapieabbruch aufgrund von UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Aufgrund der sehr kurzen Berichtszeit von 8 Wochen lassen sich jedoch für die Behandlung mit TEZ/IVA plus IVA, die als Dauermedikation angelegt ist, keine aussagekräftigen Aussagen zum Sicherheitsprofil treffen. Durch die selektive Darstellung von UE ausschließlich während der Behandlungsperioden werden die vorhandenen Daten zudem als hoch verzerrt eingestuft.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose hat.

5 Zusammenfassung der Bewertung

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

- homozygot für die *F508del*-Mutation sind (AWG A) oder
- heterozygot für die *F508del*-Mutation 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* (AWG B).

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor bezieht sich auf das AWG B und basiert auf der zulassungsbegründenden Studie VX14-661-108. Es handelt sich bei der Studie um eine multizentrische, randomisiert kontrollierte, doppelblinde, Cross-Over-Studie der Phase III mit drei Behandlungsarmen und zwei Behandlungsperioden zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit IVA im Vergleich zu Placebo in der Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren, die heterozygot für die *F508del*-Mutation des *CFTR*-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer *CFTR*-Restfunktion haben. Die Behandlungsperioden betragen jeweils 8 Wochen.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor 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 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 108

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Mortalität		
Todesfälle	keine Ereignisse aufgetreten	n.b.
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen	RR ¹⁾ : 0,6 [95%-KI: 0,3; 1,2]; p = 0,1220 HR ²⁾ : 0,5 [95%-KI: 0,3; 1,2]; p = 0,1096	\leftrightarrow
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	RR ¹⁾ : 0,6 [95%-KI: 0,2; 2,5]; p = 0,4849 HR ²⁾ : 0,6 [95%-KI: 0,1; 2,4]; p = 0,4547	\leftrightarrow
Absolute Veränderung im BMI von Studien-Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und 8	Mittelwertdifferenz: 0,2 [95%-KI: -0,001; 0,3]; p = 0,0519 ³⁾	\leftrightarrow
Absolute Veränderung BMI-z-Score ⁴⁾ von Studien-Baseline zu Woche 8	Placebo: MW: -0,03 (SD: 0,23) TEZ/IVA plus IVA: MW: 0,23 (SD: 0,44)	n.b.
<i>Absolute Veränderungen zum Mittelwert aus Woche 4 und 8 in den Symptomdomänen des CFQ-R</i>		
Domäne „Atmungssystem“ ⁵⁾	Mittelwertdifferenz: 10,8 [95%-KI: 8,3; 13,3]; p < 0,0001 ⁶⁾ Hedges' g: 0,8 [95%-KI: 0,6; 1,1] RR ⁷⁾ : 1,9 [95%-KI: 1,5; 2,4]; p < 0,0001	$\uparrow\uparrow$
Domäne „Gewichtsprobleme“ ⁵⁾⁸⁾	Mittelwertdifferenz: 3,6 [95%-KI: 0,4; 6,7]; p = 0,0265 ⁶⁾ Hedges' g : 0,2 [95%-KI: 0,0; 0,5]	$\uparrow\uparrow$ ⁹⁾

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Gastrointestinale Domäne ⁵⁾	Mittelwertdifferenz: -2,6 [95%-KI: -4,8; -0,4]; p = 0,0227 ⁶⁾ Hedges' g : -0,2 [95%-KI: -0,5; -0,02]	↓↓ ⁹⁾
Lebensqualität		
<i>Absolute Veränderungen zum Mittelwert aus Woche 4 und 8 in den Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R</i>		
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ ⁵⁾	Mittelwertdifferenz: 6,8 [95%-KI: 4,0; 9,5]; p < 0,0001 ⁶⁾ Hedges' g : 0,5 [95%-KI: 0,3; 0,7]	↑↑
Domäne „Vitalität“ ⁵⁾⁸⁾	Mittelwertdifferenz: 7,9 [95%-KI: 5,2; 10,5]; p < 0,0001 ⁶⁾ Hedges' g : 0,6 [95%-KI: 0,3; 0,8]	↑↑
Domäne „Gefühlslage“ ⁵⁾	Mittelwertdifferenz: 2,5 [95%-KI: 0,8; 4,2]; p = 0,0036 ⁶⁾ Hedges' g : 0,3 [95%-KI: 0,1; 0,5]	↑↑ ⁹⁾
Domäne „Körperbild“ ⁵⁾	Mittelwertdifferenz: 2,2 [95%-KI: 0,5; 3,9]; p = 0,0123 ⁶⁾ Hedges' g : 0,2 [95%-KI: 0,0; 0,4]	↑↑ ⁹⁾
Domäne „Essstörungen“ ⁵⁾	Mittelwertdifferenz: 1,4 [95%-KI: -0,5; 3,4]; p = 0,1560 ⁶⁾	↔
Domäne „Therapiebelastung“ ⁵⁾	Mittelwertdifferenz: 2,9 [95%-KI: 0,9; 4,9]; p = 0,0056 ⁶⁾ Hedges' g : 0,2 [95%-KI: 0,0; 0,5]	↑↑ ⁹⁾
Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ ⁵⁾⁸⁾	Mittelwertdifferenz: 8,9 [95%-KI: 6,7; 11,2]; p < 0,0001 ⁶⁾ Hedges' g : 0,7 [95%-KI: 0,5; 1,0]	↑↑
Domäne „Rollenfunktion“ ⁵⁾⁸⁾	Mittelwertdifferenz: 3,1 [95%-KI: 0,8; 5,5]; p = 0,0086 ⁶⁾ Hedges' g : 0,3 [95%-KI: 0,0; 0,5]	↑↑ ⁹⁾
Domäne „Soziale Einschränkungen“ ⁵⁾	Mittelwertdifferenz: 2,8 [95%-KI: 1,0; 4,6]; p = 0,0021 ⁶⁾ Hedges' g : 0,3 [95%-KI: 0,1; 0,5]	↑↑ ⁹⁾
<i>Absolute Veränderungen zum Mittelwert aus Woche 4 und 8 im SF-12</i>		
Physical Component Summary	Mittelwertdifferenz: 2,4 [95%-KI: 1,5; 3,3]; p < 0,0001 ¹⁰⁾ Hedges' g : 0,5 [95%-KI: 0,3; 0,7]	↑↑
Mental Component Summary	Mittelwertdifferenz: 1,3 [95%-KI: 0,3; 2,4]; p = 0,0113 ¹⁰⁾ Hedges' g : 0,2 [95%-KI: 0,0; 0,5]	↑↑ ⁹⁾
Nebenwirkungen¹¹⁾		
UE des Grades ≥ 3	0,4 [95%-KI: 0,1; 1,4]; p = 0,1571 ¹²⁾	↔
SUE	0,6 [95%-KI: 0,2; 1,3]; p = 0,1889 ¹³⁾	↔
UE, das zum Therapieabbruch führte	0,0 [95%-KI: 0,0; -]; p = 0,9843 ¹³⁾	↔

¹⁾ Generalisiertes lineares gemischtes Modell mit binominaler Verteilungsfunktion unter Berücksichtigung von Intervention, Behandlungsperiode und FEV1% zu Studien-Baseline als feste Effekte und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

²⁾ Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Berücksichtigung von Intervention, Behandlungsperiode und FEV1% zu Studien-Baseline als feste Effekte und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

- ³⁾ LS Mean Difference, laut statistischen Outputs zum Herstellerdossier basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit den festen Faktoren Behandlung, Behandlungsperiode, Studien-Baseline BMI und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.
- ⁴⁾ Nur für Altersklasse < 20 Jahre. Endpunkt wurde vom pU deskriptiv ausgewertet.
- ⁵⁾ Selbsteinschätzung. Score von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik.
- ⁶⁾ LS Mean Difference, laut statistischen Outputs zum Herstellerdossier basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit den festen Faktoren Behandlung, Behandlungsperiode, Wert der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Studien-Baseline und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.
- ⁷⁾ 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 binominaler Verteilungsfunktion unter Berücksichtigung von Intervention und Behandlungsperiode als feste Effekte und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.
- ⁸⁾ Domäne ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.
- ⁹⁾ Basierend auf Hedges' g ist der Effekt klinisch nicht relevant.
- ¹⁰⁾ LS Mean Difference, laut statistischen Outputs zum Herstellerdossier basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit den festen Faktoren Behandlung, Behandlungsperiode, Wert der jeweiligen Domäne des SF-12 zu Studien-Baseline und Patientin/ Patient als zufälliger Effekt.
- ¹¹⁾ Sicherheitsendpunkte werden aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer als eingeschränkt valide und aufgrund des selektiven Berichtes von UE ausschließlich während der Behandlungsperioden, nicht aber aus der Washout-Periode und im Follow-up, als hoch verzerrt eingestuft.
- ¹²⁾ Relatives Risiko und p-Wert: Eigene Berechnung (OpenEpi, Two by Two Table, Chi-Quadrat-Test).
- ¹³⁾ Generalisiertes lineares gemischtes Modell mit binominaler Verteilungsfunktion unter Berücksichtigung von Intervention und Behandlungsperiode als feste Effekte und Patientin/Patient als zufälliger Effekt.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA: Ivacaftor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; n.b. nicht beurteilbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-12: Short Form 12; SUE: unerwünschte/s Ereignis/se; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme: Lumacaftor/Ivacaftor [unveröffentlicht]. 2012.
2. **Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH**. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11:S383-412.
3. **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.
4. **Committee for medicinal products for human use (CHMP)**. 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.
5. **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.
6. **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: 01.02.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf.
7. **Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al**. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment*. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1171-1178.
8. **Gandhi SK, Salmon JW, Zhao SZ, Lambert BL, Gore PR, Conrad K**. Psychometric evaluation of the 12-item short-form health survey (SF-12) in osteoarthritis and rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Ther* 2001;23(7):1080-1098.
9. **Goss CH, Quittner AL**. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(4):378-386.
10. **Hankinson JL, Odenchantz 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.
11. **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.

12. **Herold G, Truckenbrodt J, Sauer W, Heidemann J, Heintges T, Ross M.** Mukoviszidose. In: Herold G (Ed). Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Herold; 2018. S. 507-508.
13. **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.
14. **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.
15. **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.
16. **Lenert LA.** The reliability and internal consistency of an Internet-capable computer program for measuring utilities. *Qual Life Res* 2000;9(7):811-817.
17. **Lim LL, Fisher JD.** Use of the 12-item short-form (SF-12) health survey in an Australian heart and stroke population. *Qual Life Res* 1999;8(1-2):1-8.
18. **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.
19. **Mangiapane S, Garrido MV.** Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung [online]. Köln (GER): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation (DIMDI); 2009. [Zugriff: 04.02.2019]. (Health Technology Assessment; Band 91). URL: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf.
20. **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.
21. **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.
22. **Quittner AL.** Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4(6):326-331.
23. **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.
24. **Quittner AL, Modi A, Cruz I.** Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev* 2008;9(3):220-232.
25. **Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara 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.
26. **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.
27. **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.

28. **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.
29. **Vertex Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ivacaftor (Kalydeco); Modul 4 B; Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 02.11.2018.
30. **Vertex Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi); Modul 4 B; Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 02.11.2018.
31. **Vertex Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the efficacy and safety of Ivacaftor and VX-661 in combination with Ivacaftor in subjects aged 12 years of older with cystic fibrosis, heterozygous for the F508del-CRTR mutation, and a second allele with a CFTR mutation predicted to have residual function: study VX14-661-108; clinical study report. [unveröffentlicht]. 2017.
32. **Vertex Pharmaceuticals.** Zusatzanalysen der Studie VX14-661-108 [unveröffentlicht]. 2018.
33. **Vertex Pharmaceuticals (Europe).** Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten [online]. 10.2018. [Zugriff: 19.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. **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.
35. **Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD.** A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34(3):220-233.