

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung 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 (AWG A & B)**

Dossierbewertung vom 1. März 2019

Datum des Amendments: 25. April 2019

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Bewertung der Patientenrelevanz und Validität des nachgereichten Endpunkts.....	6
4.2 Ergebnisse des nachgereichten Endpunkts der Studie 106.....	8
4.3 Ergebnisse zum Endpunkt i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen der Studie 106.....	9
4.4 Ergebnisse zum Endpunkt i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen der Studie 108.....	9
5 Zusammenfassung.....	10
Referenzen.....	11

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Bewertung des SF-12 hinsichtlich Validität und Patientenrelevanz .....	6
Tabelle 2: Verzerrungspotential des nachgereichten Endpunkts SF-12 der Studie 106 .....	8
Tabelle 3: Veränderung im SF-12 in der Studie 106 .....	8
Tabelle 4: Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen in der Studie 106 .....	9
Tabelle 5: Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen in der Studie 108, Full Analysis Set <sup>1)</sup> .....	9

## Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
CF	Zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (Gen)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PCS	Physical Component Summary
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-12	Short Form 12
SGB	Sozialgesetzbuch
TEZ/IVA	Tezacaftor/Ivacaftor
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Hintergrund

Tezacaftor/Ivacaftor ist 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren eingeschlossen, 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).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 5. November 2018 für jedes AWG jeweils ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotalen Zulassungsstudien VX14-661-106 (AWG A) und VX14-661-108 (AWG B) für die Nutzenbewertungen herangezogen. Bei Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisiert kontrollierte doppelblinde Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign (1:1). Studie VX14-661-108 ist eine multizentrische, randomisiert kontrollierte, doppelblinde Cross-Over-Studie der Phase 3 mit zwei Behandlungsperioden.

Die Nutzenbewertungen wurden am 01. 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. Eine mündliche Anhörung fand am 08. April 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Aus den Studienunterlagen im Dossier zum AWG A hervor, dass in der Studie VX14-661-106 Endpunkte erhoben wurden, zu denen jedoch weder Auswertungen geplant noch durchgeführt wurden. Dies betrifft Erhebungen zur Lebensqualität mittels Short Form 12 (SF-12), der Schlafqualität u.a. mittels Pittsburgh Sleep Quality Index sowie zu Symptomveränderungen basierend auf dem Patiententagebuch Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens lieferte der pU für den Endpunkt SF-12 hinreichende Angaben zur Operationalisierung sowie zu den Studienergebnissen. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung dieser Daten.

Im Dossier vom 5. November 2018 reichte der pU in beiden AWG Ergebnisse zum Endpunkt „Antibiotikatherapie i.v. aufgrund pulmonaler Exazerbation“ ein. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wurde in den Nutzenbewertungen verzichtet, da dieser Endpunkt als Teilmenge des dargestellten Endpunkts „Pulmonale Exazerbationen“ keine zusätzlichen Aussagen wie beispielsweise zum Schweregrad der Exazerbationen zulässt (vgl. Nutzenbewertungen zu AWG A & B [4,5]). Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, was im Rahmen dieses Amendments erfolgt.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 12. April 2019 durch den pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung im AWG A nachgereichten Daten zum SF-12 bewertet. Die vom pU in der schriftlichen Stellungnahme vom 21. März präsentierten Daten zum Pittsburgh Sleep Quality Index und zum Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary werden aufgrund fehlender Nachvollziehbarkeit (unzureichende Informationen zur Operationalisierung und unvollständige Darstellung der Ergebnisse) nicht berücksichtigt.

Zusätzlich werden die mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen zu „Antibiotikatherapie i.v. aufgrund pulmonaler Exazerbation“ zu beiden AWG dargestellt.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Folgende Quellen wurden für dieses Amendment herangezogen:

- Nachgereichte Analysen zum SF-12 vom 12. April 2019,
- Herstellerdossier zu AWG A [11] und B [8],
- Studienunterlagen der Studien VX14-661-106 [10] (AWG A, im Folgenden Studie 106) und VX14-661-108 [9] (AWG B, Studie 108).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Bewertung der Patientenrelevanz und Validität des nachgereichten Endpunkts

Tabelle 1: Bewertung des SF-12 hinsichtlich Validität und Patientenrelevanz

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	Short Form 12 (SF-12)
<b>Operationalisierung</b>	<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 12 Items, welche acht Subskalen und zwei Domänen („Physical Health“ und „Mental Health“) zugeordnet werden.</p> <p>Der SF-12 besteht aus den folgenden Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physische Domäne <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Item)</li> <li>○ Physische Funktionsfähigkeit (2 Items)</li> <li>○ Physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Items)</li> <li>○ Körperliche Schmerzen (1 Item)</li> <li>○ Vitalität (1 Item)</li> </ul> </li> <li>• Psychische Domäne <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mentale Gesundheit (2 Items)</li> <li>○ Emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Items)</li> <li>○ Soziale Funktionsfähigkeit (1 Item)</li> </ul> </li> </ul> <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.</p> <p>In der Studie 106 wurde die aktuelle Version des Fragebogens SF-12v2 eingesetzt.</p>

<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>	
	<p>Zum SF-12v2 existiert ein Manual. Der pU gibt in seiner Nachreichung an, dass die Anforderungen des Manuals umgesetzt wurden.</p> <p>Der pU stellt die mittlere Veränderung der Summenwerte für physische Gesundheit (PCS, Physical Component Summary) und psychische Gesundheit (MCS, Mental Component Summary) im Vergleich zu Baseline dar. 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. Zudem wurde der gesundheitsökonomische Index SF-6D (Health Utility Score) berichtet ohne auf dessen konkrete Operationalisierung einzugehen.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1, Woche 4, 8, 12 und 24 bzw. Early Treatment Termination-Visite</li> </ul> <p>Die Auswertung erfolgte deskriptiv auf Basis des Full Analysis Set als absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist im Wesentlichen nachvollziehbar beschrieben. Laut den nachgereichten Informationen des pU fand die Erhebung analog zur Studie 108 (AWG B) statt. Jedoch existieren Unterschiede zwischen den Studien (wie die Darstellung des SF-6D, auf die für die Studie 108 verzichtet wurde).</p> <p><b>Validität</b></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 [12].</p> <p>Die interne Konsistenz des SF-12 ist mit einem Cronbach's <math>\alpha</math> von 0,82 (PCS-Skala) und 0,75 (MCS-Skala) angegeben [6,7]. Die Test-Retest-Reliabilität (2 Wochen Abstand) lag in einer Untersuchung aus den USA und Großbritannien bei <math>r = 0,89</math> für PCS und <math>r = 0,76</math> für die MCS-Skala [12]. Die Kriteriumsvalidität lag für die PCS-Skala bei 0,95 und 0,96. Diese Ergebnisse wurden in der allgemeinen Bevölkerung von 9 europäischen Ländern überprüft (Korrelationen zwischen SF-12-PCS-Skala und SF-36-PCS-Skala <math>r = 0,94-0,96</math> und zwischen SF-12-MCS-Skala und SF-36-MCS-Skala <math>r = 0,94-0,96</math>) [2]. In einer Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis konnte die Kriteriumsvalidität anhand der Korrelation zwischen der SF-12- und SF-36 -PCS-Skala und der SF-12- und SF-36-MCS-Skala (<math>r = 0,92-0,96</math>) bestätigt werden [3].</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. [1] sind die Ergebnisse aus den Validierungsstudien zum SF-36 nicht zweifelsohne auf den SF-12 zu übertragen.</p> <p>Es fehlen Informationen zur Änderungssensitivität und zu Schwellenwerten für klinisch relevante Unterschiede. Eine Validierung bei zystischer Fibrose liegt nicht vor.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Lebensqualität wird der SF-12 im Form der Summenwerte für physische Gesundheit und psychische Gesundheit in die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA eingeschlossen. Die Ergebnisse des SF-6D werden nicht berücksichtigt.</p>

## 4.2 Ergebnisse des nachgereichten Endpunkts der Studie 106

### Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Tabelle 2: Verzerrungspotential des nachgereichten Endpunkts SF-12 der Studie 106

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
SF-12	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)3)</sup>	Nein	Nein <sup>4)</sup>	Niedrig

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

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

<sup>3)</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung bezogen auf ITT-Population in beiden Behandlungsgruppen > 90 %.

<sup>4)</sup> Auswertungen zu diesem Endpunkt waren gemäß SAP nicht geplant und lagen im Studienbericht nicht vor. Die deskriptive Auswertung wurde vom pU post hoc durchgeführt.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-12: Short Form 12.

Tabelle 3: Veränderung im SF-12 in der Studie 106

Studie 106	Placebo N = 256 <sup>1)</sup>	TEZ/IVA N = 248 <sup>1)</sup>
<b>Summenscore für körperliche Gesundheit -PCS</b>		
Baseline Mittelwert (SD)	n=256 51,9 (6,5)	n=248 50,9 (6,6)
Absolute Veränderung zu Woche 24 Mittelwert (SD)	n=239 -0,7 (5,7)	n=234 0,8 (5,8)
Mittelwertsdifferenz [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup> Hedges g [95%-KI]	1,5 [0,46; 2,54]; 0,005 0,26 [0,08; 0,44]	
<b>Summenscore für psychische Gesundheit -MCS</b>		
Baseline Mittelwert (SD)	n=256 52,1 (8,0)	n=248 52,7 (8,0)
Absolute Veränderung zu Woche 24 Mittelwert (SD)	n=239 0,0 (8,2)	n=234 0,3 (7,8)
Mittelwertsdifferenz [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	0,3 [-1,15; 1,75]; 0,6838	

<sup>1)</sup> Full Analysis Set (Randomisierte Patientinnen und Patienten mit *F508del*-Mutation auf beiden *CFTR*-Allelen und  $\geq 1$  Dosis der Studienmedikation).

<sup>2)</sup> Eigene Berechnung (OpenEpi, t-Test)



Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-12: Short Form 12.

### 4.3 Ergebnisse zum Endpunkt i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen der Studie 106

Tabelle 4: Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen in der Studie 106

Studie 106	Placebo N = 256 <sup>1)</sup>	TEZ/IVA N = 248 <sup>1)</sup>	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
<i>i.v. Antibiotikatherapie aufgrund von Exazerbationen</i>			
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	54 (21,1)	32 (12,9)	HR 0,55 (0,36; 0,86); 0,0080 <sup>2)</sup>
Anzahl an pulmonalen Exazerbationen (beobachtete Ereignisrate pro Jahr)	74 (0,6)	39 (0,3)	Rate Ratio 0,53 (0,34; 0,82); 0,0042 <sup>3)</sup>

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

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

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

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

### 4.4 Ergebnisse zum Endpunkt i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen der Studie 108

Tabelle 5: Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen in der Studie 108, Full Analysis Set <sup>1)</sup>

Studie 108	Placebo N=161	TEZ/IVA N=161	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
<i>i.v. Antibiotikatherapie aufgrund von Exazerbationen</i>			
Personen mit min. 1 Ereignis, n (%)	9 (5,6)	4 (2,5)	RR 0,43 (0,14; 1,37); 0,1536 <sup>2)</sup> HR 0,41 (0,12; 1,33); 0,1379 <sup>3)</sup>

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

<sup>2)</sup> Relatives Risiko: Generalisiertes lineares gemischtes Modell mit binominaler Verteilungsfunktion unter Berücksichtigung von Intervention, Behandlungsperiode und FEV1% zu Studien-Baseline als feste Effekte und der Patientin/dem Patienten als zufälliger Effekt.

<sup>3)</sup> Hazard Ratio: Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Berücksichtigung von Intervention, Behandlungsperiode und FEV1% zu Studien-Baseline als feste Effekte und der Patientin/dem Patienten als zufälliger Effekt.

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

Da keine Person in Studie 108 innerhalb einer achtwöchigen Behandlungsperiode mehr als einmal eine i.v. Antibiotikatherapie aufgrund von Exazerbationen erhielt, wird auf eine Angabe des Rate Ratios verzichtet.

## 5 Zusammenfassung

### SF-12

Der pU reichte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens fehlende Informationen zur Operationalisierung und Auswertungen zum SF-12 für die Studie 106 (AWG A) nach. Statistische Analysen in Bezug auf einen Gruppenunterschied in den Summenscores des SF-12 wurden nicht vorgelegt. In der deskriptiven post-hoc-Auswertung zeigen sich im Verumarm zu Woche 24 sowohl im Summenscore für körperliche Gesundheit als auch im Summenscore für psychische Gesundheit im Mittel geringe numerische Verbesserungen, im Placeboarm im Summenscore für körperliche Gesundheit eine geringe numerische Verschlechterung und im Summenscore für psychische Gesundheit keine Veränderung gegenüber Baseline. Gemäß eigenen Berechnungen war der Unterschied in der Veränderung im PCS zwischen den Gruppen statistisch signifikant. Basierend auf Hedges g wird der Effekt als nicht klinisch relevant bewertet. Im MCS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die in der Nutzenbewertung [4] adressierte Kritik, dass in der Studie 106 patientenberichtete Endpunkte erhoben aber nicht ausgewertet wurden, bleibt weiterhin bestehen. Die mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten zum Pittsburgh Sleep Quality Index und Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary sind aufgrund einer unvollständigen Darstellung der Ergebnisse (u.a. keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung, fehlende Angaben zu Baseline-Werten) nicht interpretierbar und wurden daher nicht im Amendment berücksichtigt.

### i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen

Basierend auf der Ereigniszeitanalyse und des Rate Ratios zeigte sich im Endpunkt „i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen“ innerhalb von 24 Wochen in Studie 106 ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich hingegen in Studie 108 innerhalb von 8 Wochen weder in der Ereigniszeitanalyse noch im Relativen Risiko.

Die Relevanz dieser Ergebnisse als Teilmenge aller pulmonalen Exazerbationen gegenüber der Gesamtmenge aller Exazerbationen ist unklar.

## Referenzen

1. **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.
2. **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.
3. **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.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.; 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoffe: Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor – AWG A [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2803/2018-12-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_D-408\\_Teil-A.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2803/2018-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_Teil-A.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.; 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoffe: Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor – AWG B [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2804/2018-12-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_D-408\\_Teil-B.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2804/2018-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_Teil-B.pdf).
6. **Lenert LA.** The reliability and internal consistency of an Internet-capable computer program for measuring utilities. *Qual Life Res* 2000;9(7):811-817.
7. **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.
8. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss; 02.11.2018. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2802/2018-11-02\\_Modul4B\\_Tezacaftor\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2802/2018-11-02_Modul4B_Tezacaftor_Ivacaftor.pdf).

9. **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.
10. **Vertex Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with Ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-661-106; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
11. **Vertex Pharmaceuticals Limited.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi); Modul 4 A; Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss; 02.11.2018. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2801/2018-11-02\\_Modul4A\\_Tezacaftor-Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2801/2018-11-02_Modul4A_Tezacaftor-Ivacaftor.pdf).
12. **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.