



IQWiG-Berichte – Nr. 974

**Tezacaftor/Ivacaftor
(Kombination mit Ivacaftor;
zystische Fibrose, ab 12 Jahre,
F508del-Mutation,
homozygot) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-54
Version: 1.0
Stand: 29.09.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tezacaftor/Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.06.2020

Interne Auftragsnummer

A20-54

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O. F. Wagner, FRZSE, Universitätsklinikum Frankfurt/Main

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Katharina Biester
- Lisa Junge
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Min Ripoll
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Tezacaftor, Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT02347657, NCT01807923, NCT01807949

Keywords: Tezacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT02347657, NCT01807923, NCT01807949

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	13
2.3.2 Studiencharakteristika	14
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	29
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	29
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	31
2.4.3 Ergebnisse	32
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	48
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	49
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	49
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	52
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	54
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	54
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	54
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	54
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	54
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	56
3.2.1 Behandlungsdauer	56
3.2.2 Verbrauch	57

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile	57
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	58
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	58
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	58
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
5	Literatur	65
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	70
	Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI	81
	Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	3
Tabelle 3: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	17
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	21
Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation (≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	24
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	28
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	30
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor ...	31
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	34
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	36
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	37
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	50
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor	52
Tabelle 18: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	52
Tabelle 19: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	54

Tabelle 20: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	58
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	58
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	59
Tabelle 23: Häufige UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106).....	71
Tabelle 24: Häufige SUEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106).....	73
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106).....	74
Tabelle 26: Häufige UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103).....	75
Tabelle 27: Häufige SUEs ^a – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103).....	76
Tabelle 28: Abbruch wegen UEs – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor / Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103).....	77
Tabelle 29: Häufige UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104).....	78
Tabelle 30: Häufige SUEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104).....	79
Tabelle 31: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104).....	80
Tabelle 32: Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	81

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.	14
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
FEV ₁	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.06.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.06.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich mit Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs abgeleitet. Hierzu werden 1 Studie für Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und 2 Studien für Lumacaftor/Ivacaftor eingeschlossen. Die beiden letztgenannten Studien gehen dabei metaanalytisch zusammengefasst in den indirekten Vergleich ein. Der Vergleich erfolgt über den Brückenkomparator Placebo. Die Behandlung in den 3 Studien erfolgte in allen Armen vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

VX14-661-106 (Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor)

Bei der Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, in der die Patientinnen und Patienten mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor behandelt wurden oder ein entsprechendes Placebo erhielten, jeweils vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und bei denen eine bestätigte Diagnose der zystischen Fibrose, definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l, vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) von ≥ 40 % und ≤ 90 % des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 510 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (N = 251) oder einem entsprechenden Placebo (N = 259) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Die Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor entsprach im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

VX12-809-103 und VX12-809-104 (Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor)

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien, in denen die Patientinnen und Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden oder ein entsprechendes Placebo erhielten, jeweils vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind – bis auf die Definition der bestätigten Diagnose der zystischen Fibrose – weitgehend vergleichbar mit den oben für die Studie VX14-661-106 beschriebenen Kriterien. Eine zystische Fibrose war in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l oder 2 zystische fibroseverursachende Mutationen und eine chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale / ernährungsbezogene Abnormitäten.

In die Studie VX12-809-103 wurden 559 Patientinnen und Patienten und in die Studie VX12-809-104 wurden 563 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und jeweils randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den folgenden Studienarmen zugeteilt:

- Lumacaftor (600 mg, 1-mal täglich) und Ivacaftor (250 mg, alle 12 Stunden)
- Lumacaftor (400 mg, alle 12 Stunden) und Ivacaftor (250 mg, alle 12 Stunden)
- Placebo

In beiden Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine Begleittherapie. In der Studie VX12-809-103 wurden in die 3 Behandlungsarme jeweils 185 vs. 187 vs. 187 Patientinnen und Patienten und in die Studie VX12-809-104 jeweils 187 vs. 189 vs. 187 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Stratifizierungsfaktoren waren in beiden Studien identisch zu denen in der Studie VX14-661-106: Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), das FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Lumacaftor ist in Kombination mit Ivacaftor ausschließlich in einer Dosierung von 400 mg alle 12 Stunden zugelassen. Der Studienarm der beiden Studien, in dem Lumacaftor in einer Dosierung von 600 mg 1-mal täglich gegeben wurde, ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Behandlung mit Lumacaftor (400 mg)/Ivacaftor (250 mg) jeweils alle 12 Stunden entsprach in beiden Studien im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt beider Studien war die absolute Veränderung des FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Symptomatische Begleittherapie in den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104

In den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 war die Gabe einer symptomatischen Therapie zusätzlich zur Studienmedikation (Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor bzw. Lumacaftor/Ivacaftor) erlaubt. Gemäß den Angaben in den Studienprotokollen sollte jedoch bei den Patientinnen und Patienten in allen 3 Studien die Bereitschaft bestehen, die Medikation, die sie ab 4 Wochen vor Studienbeginn für ihre zystische Fibrose erhielten, 24 Wochen lang stabil bis zum Studienende fortzuführen.

Für alle 3 Studien (VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104) ist den Studienunterlagen zu entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten die regelhaft verwendeten Medikamente für eine symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhalten haben. Der Anteil der Patientinnen und Patienten unter der jeweiligen Begleitmedikation blieb vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation weitgehend unverändert. Aus den Angaben ist jedoch ersichtlich, dass in allen 3 Studien vereinzelt Anpassungen der Begleittherapie stattgefunden haben. Eine deutliche Zunahme in der Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation zeigt sich in allen Armen der 3 Studien zum Beispiel für Antibiotika (u. a. Ciprofloxacin) und Schmerzmittel (Ibuprofen und Paracetamol). Generell fehlen allerdings Angaben, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf, angepasst wurde.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der 3 Studien des indirekten Vergleichs geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingeschlossenen Patientenpopulation hinreichend ähnlich sind.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen der einzelnen Studien ausbalanciert als auch zwischen den 3 Studien überwiegend vergleichbar. Hinsichtlich der inhalativen symptomatischen Vorbehandlung bestanden zwar einzelne Unterschiede in den Anteilen, sie deuten jedoch nicht darauf hin, dass sich die Patientinnen und Patienten im Schweregrad der Erkrankung zwischen den Studien unterscheiden. Bezüglich der Begleitmedikation gibt es keine auffälligen Abweichungen zwischen den Studien und die Medikamente wurden weitgehend zu einem ähnlichen Anteil verabreicht. Somit wird die Eignung der Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage gestellt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (erhoben über den Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R]), gesundheitsbezogene

Lebensqualität (erhoben über den CFQ-R) und des UE-Endpunkts Ausschlag wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aus den in den adjustierten indirekten Vergleich eingehenden Studien jeweils als hoch eingeschätzt, da bei Erfassung der UEs Ereignisse miterhoben wurden, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können.

Mortalität

Gesamtmortalität

In allen 3 Studien des indirekten Vergleichs traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

Symptomatik gemessen über den CFQ-R

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments CFQ-R erhoben.

Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei nicht vollständig

außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

Für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R erhoben.

Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Es zeigen sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Domäne Therapiebelastung

Für die Domäne Therapiebelastung legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Es zeigt sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die Domäne Therapiebelastung des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegt auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs jeweils nur 1 Studie mit gleichzeitig hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Dies führt dazu, dass eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher ist. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) und Abbruch wegen UEs daher jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergibt sich 1 positiver Effekt von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich und 1 negativer Effekt von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

Es ergibt sich insgesamt für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor.

Tabelle 3: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich mit Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Tezacaftor/Ivacaftor (Stand zum 01.04.2020)
- bibliografische Recherche zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 01.04.2020)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 18.05.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 01.04.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.04.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.05.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.04.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 13.07.2020)
- Suche in Studienregistern zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 13.07.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU identifiziert 3 Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs. Diese Studien wurden bereits für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt [2,3]. Für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.3.1) wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Studie VX15-809-112

Der pU benennt in seiner Studienliste die RCT VX15-809-112 [4-7], die Lumacaftor/Ivacaftor (VX15-809-112) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, untersucht. Der pU schließt diese Studie von der Nutzenbewertung aus. Diesem Vorgehen wird zugestimmt. Die Studie VX15-809-112 wird als nicht ausreichend ähnlich zu den in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (siehe Abschnitt 2.4.1) angesehen (zur detaillierten Begründung siehe die Dossierbewertung A19-70 zum Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor [2]). Die Ergebnisse dieser Studie werden daher nicht weiter betrachtet.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für weitere Untersuchungen keine Informationsbeschaffung durchgeführt. Er stellt lediglich die Studie VX14-661-110 aus der Studienliste als zusätzliche Evidenz ergänzend dar.

In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-9661-111) als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten erhielten Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC oder konnten in einem Beobachtungsarm ohne Gabe einer Studienmedikation an der Studie teilnehmen. Da der pU diese Studie selbst nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht, hat die fehlende Informationsbeschaffung keine Konsequenz. Unabhängig davon ist diese Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor nicht geeignet, da sich aus den Ergebnissen der Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ableiten lassen.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs abgeleitet. Hierzu werden 1 Studie für Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und 2 Studien für Lumacaftor/Ivacaftor eingeschlossen. Die beiden letztgenannten Studien gehen dabei metaanalytisch zusammengefasst in den indirekten Vergleich ein. Der Vergleich erfolgt über den Brückenkomparator Placebo. Die Behandlung in den 3 Studien erfolgte in allen Armen vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Eine schematische Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Registereinträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^d vs. Placebo^d						
VX14-661-106	ja	ja	nein	nein ^e	ja [8-11]	ja [2,3,12-17]
Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor^d vs. Placebo^d						
VX12-809-103	nein	ja	nein	nein ^e	ja [18-21]	ja [2,3,15-17,22-28]
VX12-809-104	nein	ja	nein	nein ^e	ja [29-32]	ja [2,3,15-17,22-28]
<p>a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>d. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.</p> <p>G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

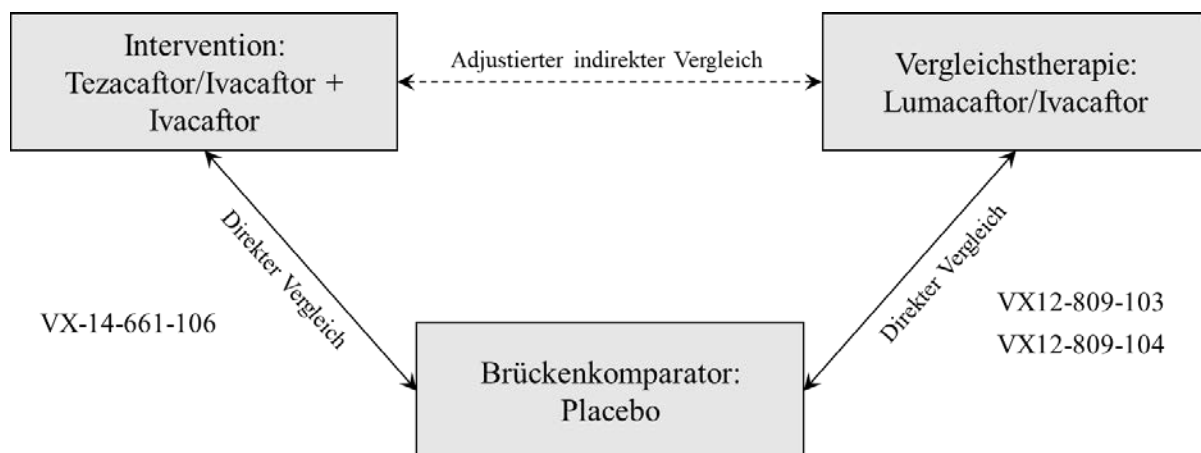


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor. Die Behandlung erfolgte in allen Armen der 3 Studien vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^b vs. Placebo^b						
VX14-661-106	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ≥ 12 Jahre mit F508del-Mutation in beiden Allelen des CFTR-Gens (homozygot) und FEV ₁ ^c ≥ 40 % und ≤ 90 % zum Zeitpunkt des Screenings	Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^b (N = 251) Placebo ^b (N = 259)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen ^d Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up): 4 Wochen (± 7 Tage) ^e	91 Zentren in Dänemark, Deutschland, England, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Schweiz, Spanien, USA 01/2015–01/2017	primär: Veränderung des FEV ₁ ^c sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor^b vs. Placebo^b						
VX12-809-103	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ≥ 12 Jahre mit F508del-Mutation in beiden Allelen des CFTR-Gens (homozygot) und FEV ₁ ^c ≥ 40 % und ≤ 90 % zum Zeitpunkt des Screenings	Lumacaftor/Ivacaftor ^b 400 mg/250 mg (N = 187) Lumacaftor/Ivacaftor ^{b, f} 600 mg/250 mg (N = 185) Placebo ^b (N = 187)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen ^g Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up): 4 Wochen (± 7 Tage) ^h	96 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Tschechien, USA 05/2013–04/2014	primär: Veränderung des FEV ₁ ^c sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX12-809-104	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ≥ 12 Jahre mit F508del-Mutation in beiden Allelen des CFTR-Gens (homozygot) und $FEV_1^c \geq 40\%$ und $\leq 90\%$ zum Zeitpunkt des Screenings	Lumacaftor/Ivacaftor ^b 400 mg/250 mg (N = 189) Lumacaftor/Ivacaftor ^{b, f} 600 mg/250 mg (N = 187) Placebo ^b (N = 187)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen ^g Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up): 4 Wochen (± 7 Tage) ^h	91 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Österreich, Spanien, USA 04/2013–04/2014	primär: Veränderung des FEV_1^c sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>c. als % vom standardisierten Normalwert</p> <p>d. Bei der Visite zu Woche 24 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, in den Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor-Arm einer offenen Extensionsstudie (VX14-661-110) aufgenommen zu werden, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre, die mindestens 4 Wochen eine Studienmedikation in der Studie VX14-661-106 erhalten hatten und die die Einschlusskriterien zur Aufnahme in den Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor-Arm der Extensionsstudie nicht erfüllten, oder sich dagegen entschieden, konnten in einem Beobachtungsarm ohne Gabe einer Studienmedikation an der Studie teilnehmen, wenn sie die Kriterien zur Aufnahme in den Beobachtungsarm erfüllten.</p> <p>e. Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation in die Extensionsstudie VX14-661-110 eingeschlossen wurden, war die Teilnahme an der Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up) nicht erforderlich.</p> <p>f. Der Behandlungsarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. Bei der Visite zu Woche 24 hatten Patientinnen und Patienten, die die Visiten in der Behandlungsphase abgeschlossen hatten, die Möglichkeit, entweder in den Behandlungsarm oder im Beobachtungsarm einer offenen Extensionsstudie (VX12-809-105) zu wechseln, auch wenn sie während der Behandlungsphase die Studienmedikation abgebrochen hatten.</p> <p>h. Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung in den Behandlungsarm der Extensionsstudie VX12-809-105 eingeschlossen wurden und für Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung vor Woche 16 abgebrochen haben, war die Teilnahme an der Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up) nicht erforderlich.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV_1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich:
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor bzw. Lumacaftor/Ivacaftor	Placebo
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Placebo		
VX14-661-106	Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg oral, als Tablette, morgens + Ivacaftor 150 mg oral, als Tablette, abends jeweils innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}	Placebo oral, morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}
Vor- und Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate und starke CYP3A-Induktoren und Inhibitoren einschließlich bestimmter Früchte und Fruchtsäfte, bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) innerhalb von 14 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtung, außer Ciprofloxacin ▪ solide Organ- oder hämatologische Transplantation vor Studienbeginn 		
Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo		
VX12-809-103	Lumacaftor/Ivacaftor 400 mg/250 mg oral, als Tabletten, morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}	Placebo oral, morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}
Vor- und Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate und starke CYP3A-Induktoren und starke Inhibitoren einschließlich bestimmter Früchte und Fruchtsäfte, bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) innerhalb von 14 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation bis zum Behandlungsende ▪ solide Organ- oder hämatologische Transplantation vor Studienbeginn 		
VX12-809-104	Lumacaftor/Ivacaftor 400 mg/250 mg oral, als Tabletten, morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}	Placebo oral, morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}
Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ siehe Angaben zur Studie VX12-809-103 		
<p>a. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt; bei Unterbrechung der Studienmedikation > 72 Stunden war das Fortsetzen der Studienmedikation nur mit Zustimmung des klinischen Monitors erlaubt</p> <p>b. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Basismedikation. Diese sollte in stabiler Dosierung von 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Nachbeobachtung weitergenommen werden.</p>		
CYP3A: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Studiendesign

VX14-661-106 (Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor)

Bei der Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, in der die Patientinnen und Patienten mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor behandelt wurden oder ein entsprechendes Placebo erhielten, jeweils vor dem

Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie (siehe Abschnitt zur Vor- und Begleitmedikation weiter unten).

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und bei denen eine bestätigte Diagnose der zystischen Fibrose, definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l, vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patientinnen zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) von ≥ 40 % und ≤ 90 % des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 510 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (N = 251) oder einem entsprechenden Placebo (N = 259) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Die Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (siehe Tabelle 7) entsprach im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformation [33]. Bei der gleichzeitigen Behandlung mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren sollten gemäß den Angaben in der Fachinformation Dosisanpassungen vorgenommen werden. Dies war in der Studie nicht vorgesehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass es einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase bestand die Möglichkeit der Teilnahme an der offenen Extensionsstudie VX14-661-110. Patientinnen und Patienten erhielten in dieser Studie Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre, die mindestens 4 Wochen eine Studienmedikation in der Studie VX14-661-106 erhalten hatten und die die Einschlusskriterien zur Aufnahme in den Behandlungsarm der Extensionsstudie nicht erfüllten, oder sich gegen die Aufnahme in den Behandlungsarm entschieden, konnten in einem Beobachtungsarm ohne Gabe einer Studienmedikation an der Studie teilnehmen, wenn sie die Kriterien zur Aufnahme in den Beobachtungsarm erfüllten.

VX12-809-103 und VX12-809-104 (Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor)

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien, in denen die Patientinnen und Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden oder ein entsprechendes Placebo erhielten, jeweils vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie (siehe Abschnitt zur Vor- und Begleitmedikation weiter unten).

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind – bis auf die Definition der bestätigten Diagnose der zystischen Fibrose – weitgehend vergleichbar mit den oben für die Studie VX14-661-106 beschriebenen Kriterien. Eine zystische Fibrose war in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l oder 2 zystische fibroseverursachende Mutationen und eine chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale / ernährungsbezogene Abnormitäten.

In die Studie VX12-809-103 wurden 559 Patientinnen und Patienten und in die Studie VX12-809-104 wurden 563 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und jeweils randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den folgenden Studienarmen zugeteilt:

- Lumacaftor (600 mg, 1-mal täglich) und Ivacaftor (250 mg, alle 12 Stunden)
- Lumacaftor (400 mg, alle 12 Stunden) und Ivacaftor (250 mg, alle 12 Stunden)
- Placebo

In beiden Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine Begleittherapie (siehe Abschnitt zur Vor- und Begleitmedikation weiter unten). In der Studie VX12-809-103 wurden in die 3 Behandlungsarme jeweils 185 vs. 187 vs. 187 Patientinnen und Patienten und in die Studie VX12-809-104 jeweils 187 vs. 189 vs. 187 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Stratifizierungsfaktoren waren in beiden Studien identisch zu denen in der Studie VX14-661-106: Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), das FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Lumacaftor ist in Kombination mit Ivacaftor ausschließlich in einer Dosierung von 400 mg alle 12 Stunden zugelassen [34]. Der Studienarm der beiden Studien, in dem Lumacaftor in einer Dosierung von 600 mg 1-mal täglich gegeben wurde, ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Behandlung mit Lumacaftor (400 mg)/Ivacaftor (250 mg) jeweils alle 12 Stunden entsprach in beiden Studien im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformation [34]. Zu Beginn einer Behandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte gemäß den Angaben in der Fachinformation bei Patientinnen und Patienten, die bereits Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, eine vorübergehende Dosisanpassung vorgenommen werden. Dies war in der Studie nicht vorgesehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass es einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Primärer Endpunkt beider Studien war die absolute Veränderung des FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase bestand für Patientinnen und Patienten, die die Visiten in der Behandlungsphase abgeschlossen hatten, in beiden Studien die Möglichkeit

entweder im Behandlungsarm oder im Beobachtungsarm der offenen Extensionsstudie VX12-809-105 teilzunehmen. Patientinnen und Patienten erhielten in dieser Studie entweder Lumacaftor/Ivacaftor im Behandlungsarm oder keine aktive Studienmedikation im Beobachtungsarm.

Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	VX14-661-106		VX12-809-103		VX12-809-104	
	TEZA/IVA + IVA ^a	Placebo ^a	LUMA/IVA ^a	Placebo ^a	LUMA/IVA ^a	Placebo ^a
	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 184	N ^b = 187	N ^b = 187
Alter [Jahre], MW (SD)	27 (11)	26 (10)	26 (10)	25 (11)	25 (9)	26 (10)
Altersgruppe, n (%)						
< 18 Jahre	58 (23,4)	58 (22,7)	52 (28,6)	53 (28,8)	46 (24,6)	43 (23,0)
≥ 18 Jahre	190 (76,6)	198 (77,3)	130 (71,4)	131 (71,2)	141 (75,4)	144 (77,0)
Geschlecht [w / m], %	49 / 51	49 / 51	46 / 54	46 / 54	52 / 48	52 / 48
Abstammung, n (%)						
kaukasisch	245 (98,8)	254 (99,2)	176 (96,7)	183 (99,5)	185 (98,9)	186 (99,5)
Andere ^c	3 (1,2)	2 (0,8)	6 (3,3)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,5)
Region, n (%)						
Nord Amerika	59 (23,8)	68 (26,6)	91 (50,0)	99 (53,8)	111 (59,4)	122 (65,2)
Europa	189 (76,2)	188 (73,4)	75 (41,2)	72 (39,1)	59 (31,6)	49 (26,2)
Australien	0 (0)	0 (0)	16 (8,8)	13 (7,1)	17 (9,1)	16 (8,6)
FEV ₁ ^d zu Studienbeginn, n (%)						
< 40 %	23 (9,3)	24 (9,4)	12 (6,6)	11 (6,0)	17 (9,1)	17 (9,1)
≥ 40 % bis < 70 %	157 (63,3)	152 (59,4)	116 (63,7)	122 (66,3)	117 (62,6)	116 (62,0)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	65 (26,2)	73 (28,5)	51 (28,0)	48 (26,1)	49 (26,2)	49 (26,2)
> 90 %	2 (0,8)	7 (2,7)	1 (0,5)	0 (0)	2 (1,1)	3 (1,6)
fehlender Wert	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BMI [kg/m ²], MW [SD]	21,0 (3,0)	21,1 (2,9)	21,7 (3,2)	21,0 (3,0)	21,3 (2,9)	21,0 (2,9)
BMI z-Score, MW [SD] ^e	-0,58 (0,95)	-0,37 (0,83)	-0,36 (0,81)	-0,59 (0,98)	-0,33 (0,90)	-0,50 (0,89)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/l], MW (SD)	101,3 (10,9)	100,5 (10,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	VX14-661-106		VX12-809-103		VX12-809-104	
	TEZA/IVA + IVA ^a	Placebo ^a	LUMA/IVA ^a	Placebo ^a	LUMA/IVA ^a	Placebo ^a
	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 184	N ^b = 187	N ^b = 187
Behandlung vor dem Studieneinschluss ^f , n (%)						
Dornase alfa	166 (66,9)	185 (72,3)	123 (67,6)	135 (73,4)	150 (80,2)	146 (78,1)
inhalative Antibiotika	136 (54,8)	160 (62,5)	113 (62,1)	122 (66,3)	112 (59,9)	136 (72,7)
inhalative Bronchodilatoren	221 (89,1)	234 (91,4)	171 (94,0)	172 (93,5)	169 (90,4)	170 (90,9)
Inhalation hypertoner Kochsalzlösung	126 (50,8)	133 (52,0)	112 (61,5)	100 (54,3)	115 (61,5)	120 (64,2)
inhalierte Kortikosteroide	139 (56,0)	162 (63,3)	109 (59,9)	113 (61,4)	103 (55,1)	107 (57,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion, n (%)	185 (74,6)	182 (71,1)	151 (83,0)	134 (72,8)	135 (72,2)	142 (75,9)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	10 (5,5)	4 (2,2)	15 (8,0)	5 (2,7)
Studienabbruch, n (%)	15 (6,0 ^g)	17 (6,6 ^g)	6 (3,3)	2 (1,1)	7 (3,7)	2 (1,1)
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>c. eigene Berechnung; beinhaltet schwarz / afroamerikanisch, asiatisch, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und andere bzw. die nach lokalen Richtlinien nicht erfasst worden sind.</p> <p>d. als % vom standardisierten Normalwert</p> <p>e. für Alter und Geschlecht adjustierter BMI; nur für Patientinnen und Patienten, die zum Screening < 20 Jahre alt waren (Studie VX14-661-106: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor: n = 80 und Placebo: n = 76; Studie VX12-809-103: Lumacaftor/Ivacaftor: n = 62 und Placebo: n = 72; Studie VX12-809-104: Lumacaftor/Ivacaftor: n = 61 und Placebo: n = 57)</p> <p>f. Medikation, die bis zu 28 Tage vor der 1. Studienmedikation gestartet wurde und während der Behandlung mit der Studienmedikation fortgesetzt wurde.</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; LUMA: Lumacaftor; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor; w: weiblich</p>						

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen der einzelnen Studien ausbalanciert als auch zwischen den 3 Studien überwiegend vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten aller 3 Studien waren überwiegend kaukasischer Abstammung und im Mittel zwischen 25 und 27 Jahre alt. Der Anteil von Männern und Frauen war in allen Studienarmen ausgeglichen. In der Studie VX14-661-106 wurden mit ca. 75 % mehrheitlich Patientinnen und Patienten aus Europa eingeschlossen, während in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 der Anteil an Patientinnen und Patienten aus Europa mit 26 bis 41 % niedriger lag.

Gemäß den Einschlusskriterien in die Studien sollten die Patientinnen und Patienten ein FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) von ≥ 40 % und ≤ 90 % zum Zeitpunkt des Screenings haben. Abweichend davon wurden in alle 3 Studien auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine FEV₁ von < 40 % zu Studienbeginn hatten (VX14-661-106: n = 47 [9,3 %]; VX12-809-103: n = 23 [6,3 %]; VX12-809-104: n = 34 [9,1 %]). Dabei lagen die Anteile innerhalb und zwischen den 3 Studien jeweils unter 10 %. Zudem weisen die Zulassungen von Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor hinsichtlich des FEV₁ keine Einschränkungen auf.

Bis auf Studie VX12-809-103, in der ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn im Vergleich zum Placeboarm aufwies, war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn innerhalb und zwischen den Studien ausgeglichen. Hinsichtlich der inhalativen symptomatischen Vorbehandlung bestanden zwar einzelne Unterschiede in den Anteilen, sie deuten jedoch nicht darauf hin, dass sich die Patientinnen und Patienten im Schweregrad der Erkrankung zwischen den Studien unterscheiden.

Symptomatische Begleittherapie in den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104

Tabelle 9 zeigt die symptomatische Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und die während der Studien eingesetzte symptomatische Begleittherapie.

Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Medikamentöse Behandlung	VX14-661-106				VX12-809-103				VX12-809-104			
	TEZA/IVA + IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a	
	N ^b = 248	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 182	N ^b = 248	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 182
	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)
Pankreatin	190 (76,6)	191 (77,0)	190 (74,2)	190 (74,2)	123 (67,6)	122 (67,0)	118 (64,1)	120 (65,2)	147 (78,6)	148 (79,1)	133 (71,1)	134 (71,7)
Dornase alfa	166 (66,9)	169 (68,1)	185 (72,3)	191 (74,6)	123 (67,6)	124 (68,1)	135 (73,4)	137 (74,5)	150 (80,2)	149 (79,7)	146 (78,1)	148 (79,1)
Salbutamol	140 (56,5)	144 (58,1)	145 (56,6)	149 (58,2)	129 (70,9)	129 (70,9)	127 (69,0)	132 (71,7)	115 (61,5)	123 (65,8)	124 (66,3)	134 (71,7)
Azithromycin	135 (54,4)	140 (56,5)	141 (55,1)	146 (57,0)	95 (52,2)	97 (53,3)	109 (59,2)	112 (60,9)	120 (64,2)	119 (63,6)	124 (66,3)	130 (69,5)
Natrium- chlorid	132 (53,2)	138 (55,6)	137 (53,5)	139 (54,3)	119 (65,4)	125 (68,7)	115 (62,5)	122 (66,3)	119 (63,6)	122 (65,2)	135 (72,2)	143 (76,5)
Ursodesoxy- cholsäure	82 (33,1)	82 (33,1)	71 (27,7)	73 (28,5)	46 (25,3)	46 (25,3)	41 (22,3)	41 (22,3)	39 (20,9)	39 (20,9)	33 (17,6)	34 (18,2)
Omeprazol	75 (30,2)	79 (31,9)	65 (25,4)	68 (26,6)	46 (25,3)	50 (27,5)	44 (23,9)	46 (25,0)	50 (26,7)	54 (28,9)	43 (23,0)	47 (25,1)
Cholecalci- ferol	72 (29,0)	75 (30,2)	82 (32,0)	87 (34,0)	44 (24,2)	50 (27,5)	41 (22,3)	46 (25,0)	60 (32,1)	62 (33,2)	38 (20,3)	39 (20,9)
Tobramycin	69 (27,8)	95 (38,3)	77 (30,1)	115 (44,9)	67 (36,8)	85 (46,7)	84 (45,7)	114 (62,0)	69 (36,9)	91 (48,7)	70 (37,4)	111 (59,4)
Colistimethat- Natrium	61 (24,6)	76 (30,6)	50 (19,5)	68 (26,6)	35 (19,2)	43 (23,6)	29 (15,8)	39 (21,2)	17 (9,1)	21 (11,2)	33 (17,6)	34 (18,2)
Salmeterol/ Fluticasonpro- pionat	50 (20,2)	53 (21,4)	58 (22,7)	62 (24,2)	58 (31,9)	60 (33,0)	61 (33,2)	65 (35,3)	56 (29,9)	56 (29,9)	59 (31,6)	65 (34,8)
Aquadeks (Nahrungs- ergänzungsmittel)	49 (19,8)	47 (19,0)	36 (14,1)	35 (13,7)	36 (19,8)	38 (20,9)	50 (27,2)	50 (27,2)	45 (24,1)	47 (25,1)	49 (26,2)	50 (26,7)
Tocopherol	49 (19,8)	48 (19,4)	65 (25,4)	67 (26,2)	34 (18,7)	35 (19,2)	33 (17,9)	33 (17,9)	27 (14,4)	28 (15,0)	24 (12,8)	26 (13,9)

Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Medikamentöse Behandlung	VX14-661-106				VX12-809-103				VX12-809-104			
	TEZA/IVA + IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a	
	N ^b = 248	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 182	N ^b = 248	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 182
	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)
Vitamine ^e mit Zink	47 (19,0)	54 (21,8)	45 (17,6)	49 (19,1)	37 (20,3)	41 (22,5)	41 (22,3)	42 (22,8)	40 (21,4)	41 (21,9)	46 (24,6)	46 (24,6)
Budesonid/ Formoterol Fumarat	41 (16,5)	43 (17,3)	46 (18,0)	47 (18,4)	17 (9,2)	14 (7,7)	10 (5,5)	17 (9,2)	29 (15,5)	35 (18,7)	22 (11,8)	27 (14,4)
Pancrelipase	41 (16,5)	42 (16,9)	57 (22,3)	57 (22,3)	52 (28,6)	52 (28,6)	62 (33,7)	64 (34,8)	34 (18,2)	35 (18,7)	44 (23,5)	46 (24,6)
Vitamine ^e	40 (16,1)	42 (16,9)	39 (15,2)	39 (15,2)	35 (19,2)	35 (19,2)	25 (13,6)	26 (14,1)	30 (16,0)	30 (16,0)	32 (17,1)	33 (17,6)
Tocopheryl- acetat	39 (15,7)	38 (15,3)	33 (12,9)	33 (12,9)	16 (8,8)	16 (8,8)	20 (10,9)	20 (10,9)	14 (7,5)	14 (7,5)	7 (3,7)	7 (3,7)
Aztreonam- Lysin	38 (15,3)	48 (19,4)	57 (22,3)	62 (24,2)	35 (19,2)	45 (24,7)	34 (18,5)	45 (24,5)	45 (24,1)	52 (27,8)	59 (31,6)	71 (38,0)
Acetylcystein	36 (14,5)	40 (16,1)	35 (13,7)	37 (14,5)	17 (9,3)	17 (9,3)	15 (8,2)	15 (8,2)	13 (7,0)	15 (8,0)	18 (9,6)	21 (11,2)
Vitamin D ^e	31 (12,5)	31 (12,5)	41 (16,0)	41 (16,0)	42 (23,1)	44 (24,2)	49 (26,6)	50 (27,2)	34 (18,2)	37 (19,8)	51 (27,3)	56 (29,9)
Ciprofloxacin	5 (2,0)	78 (31,5)	10 (3,9)	93 (36,3)	3 (1,6)	54 (29,7)	6 (3,3)	58 (31,5)	18 (9,6)	59 (31,6)	14 (7,5)	83 (44,4)
Ibuprofen	25 (10,1)	62 (25,0)	25 (9,8)	55 (21,5)	20 (11,0)	37 (20,3)	18 (9,8)	33 (17,9)	32 (17,1)	59 (31,6)	23 (12,3)	55 (29,4)
Paracetamol	17 (6,9)	46 (18,5)	16 (6,3)	60 (23,4)	7 (3,8)	44 (24,2)	6 (3,3)	42 (22,8)	18 (9,6)	47 (25,1)	14 (7,5)	49 (26,2)
Bactrim	18 (7,3)	44 (17,7)	20 (7,8)	58 (22,7)	7 (3,8)	23 (12,6)	12 (6,5)	46 (25,0)	21 (11,2)	40 (21,4)	19 (10,2)	59 (31,6)
Influenza Impfung	3 (1,2)	27 (10,9)	2 (0,8)	27 (10,5)	4 (2,2)	35 (19,2)	7 (3,8)	54 (29,3)	0 (0)	50 (26,7)	1 (0,5)	47 (25,1)
Fluticason- propionat	33 (13,3)	36 (14,5)	17 (6,6)	20 (7,8)	38 (20,9)	38 (20,9)	24 (13,0)	30 (16,3)	28 (15,0)	34 (18,2)	37 (19,8)	42 (22,5)

Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Medikamentöse Behandlung	VX14-661-106				VX12-809-103				VX12-809-104			
	TEZA/IVA + IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a	
	N ^b = 248	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 182	N ^b = 248	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 182
	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)
Montelukast- Natrium	15 (6,0)	17 (6,9)	22 (8,6)	23 (9,0)	19 (10,4)	19 (10,4)	20 (10,9)	21 (11,4)	25 (13,4)	27 (14,4)	30 (16,0)	30 (16,0)
Salbutamol- Sulfat	21 (8,5)	21 (8,5)	29 (11,3)	29 (11,3)	14 (7,7)	8 (4,4)	19 (10,3)	14 (7,6)	28 (15,0)	26 (13,9)	27 (14,4)	31 (16,6)
Nicht medikamentöse Behandlung												
Physio- therapie	120 (47,8) ^f	122 (48,6) ^{f, g}	124 (48,1) ^f	129 (50,0) ^{f, g}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.
b. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der FAS-Population
c. Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung
d. Fortsetzung oder neuer Erhalt der Medikation bei oder nach der Anfangsdosis des Studienmedikaments bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
e. nicht anderweitig spezifiziert
f. Angaben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Population) (Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor N = 251; Placebo N = 258)
g. eigene Berechnung

FAS: Full Analysis Set; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor

In den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 war die Gabe einer symptomatischen Therapie zusätzlich zur Studienmedikation (Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor bzw. Lumacaftor/Ivacaftor) erlaubt. Gemäß den Angaben in den Studienprotokollen sollte jedoch bei den Patientinnen und Patienten in allen 3 Studien die Bereitschaft bestehen, die Medikation, die sie ab 4 Wochen vor Studienbeginn für ihre zystische Fibrose erhielten, 24 Wochen lang stabil nach Plan einzunehmen und gegebenenfalls bis zur Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up) stabil bis zum Studienende fortzuführen.

Eine unveränderte Fortführung der Vorbehandlung ohne die Möglichkeit der Therapieoptimierung entspricht nicht den Kriterien einer individualisierten Begleittherapie. Der pU beschreibt im Dossier allerdings, dass in allen 3 Studien Anpassungen der Begleitmedikation im Studienverlauf vorgenommen wurden und somit dem individuellen medizinischen Bedarf im Sinne einer symptomatischen Therapie entsprochen worden wäre.

Für alle 3 Studien (VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104) ist den Studienunterlagen zu entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten die regelhaft verwendeten Medikamente für eine symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhalten haben (siehe Tabelle 9). Diese umfassten unter anderem Dornase alfa, Bronchodilatoren, Antibiotika, Schmerzmittel und Vitaminpräparate. Eine Behandlung mit inhalativer Kochsalzlösung war in allen Studien nicht explizit ausgeschlossen.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten unter der jeweiligen Begleitmedikation blieb vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation weitgehend unverändert (siehe Tabelle 9). Eine deutliche Zunahme in der Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation zeigt sich in allen Armen der 3 Studien zum Beispiel für Antibiotika (u. a. Ciprofloxacin) und Schmerzmittel (Ibuprofen und Paracetamol). Generell fehlen jedoch Angaben, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf, angepasst wurde. Im Gegensatz zur Studie VX14-661-106 liegen für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 keine Angaben dazu vor, ob physiotherapeutische Maßnahmen während der Studien vorgenommen werden konnten (siehe Tabelle 9).

Zusammenfassend ist aus den Angaben ersichtlich, dass in allen 3 Studien vereinzelt Anpassungen der Begleittherapie stattgefunden haben. Dennoch fehlen Angaben zu Dosiserhöhung oder zu der Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf der jeweiligen Therapien sowie Angaben zu physiotherapeutischen Maßnahmen in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika sowie zur Begleitmedikation der 3 Studien des indirekten Vergleichs geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs, der eingeschlossenen Patientenpopulation und der Begleitmedikation hinreichend ähnlich sind.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX14-661-106	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX12-809-103	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX12-809-104	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt für alle 3 Studien, dass nahezu alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen bzw. für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 zusätzlich auch in australischen Zentren erfolgte. Daher sei von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 beschreibt der pU zusätzlich, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext durch die Ergebnisse einer von Vertex in Auftrag gegebenen Erhebung zur Charakterisierung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, gestützt werde. Diese Erhebung beruhe auf retrospektiven Daten von 63 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose an 4 deutschen Zentren. Die Ergebnisse der Erhebung würden zeigen, dass die in die beiden RCTs eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hinsichtlich demografischer Charakteristika, dem Schweregrad der Erkrankung, den Begleiterkrankungen und den Medikationen gut mit denjenigen des Behandlungsalltags vergleichbar seien. Dazu stellt der pU folgende ausgewählte Charakteristika der retrospektiven Erhebung dar:

- Geschlecht (Anteil männlicher Patienten): 52,4 %
- Alter [Mittelwert ± Standardabweichung in Jahren]: 27,4 ± 11,2

- Body-Mass-Index (BMI) [Mittelwert \pm Standardabweichung in kg/m²]: 20,3 \pm 2,8
- FEV₁ % [Mittelwert \pm Standardabweichung in %]: 62,1 \pm 28,0
- Anwendung von Antibiotika: 61,9 %
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung: 50,8 %
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*: 71,4 %
- Pankreasinsuffizienz: 92,1 %

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - pulmonale Exazerbationen
 - Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des Instrumentes Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instrumentes CFQ-R
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs ^b	Abbruch wegen UEs ^b	Ausschlag (PT, UE)
VX14-661-106 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
VX12-809-103 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
VX12-809-104 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Für Endpunkte, die entweder nur in der Studie für die Intervention (VX14-661-106) oder in den 2 Studien zur Vergleichstherapie (VX12-809-103 und VX12-809-104) erhoben wurden, ist eine Auswertung im indirekten Vergleich nicht möglich. Diese sind in der Tabelle daher nicht aufgeführt und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

b. Bei Erfassung der UEs wurden Ereignisse der Grunderkrankung miterhoben

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Folgende Endpunkte werden in Anhang B ergänzend dargestellt:

- Lungenfunktion mittels FEV₁

Der Endpunkt FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant für eine Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung des FEV₁ verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt in den Studien erhoben wurden.

Der pU betrachtet, wie schon in Modul 4 A zur Bewertung zu Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor den FEV₁ als Surrogat für die mit zystischer Fibrose assoziierte Mortalität [15]. Dabei wurde in den vom pU zitierten Quellen die Surrogatvalidität des FEV₁ nicht vorgebracht. In seinem aktuellen Dossier zu Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor benennt er keine neuen Aspekte. Für eine ausführliche Begründung, warum der Endpunkt FEV₁ nicht als valider Surrogatendpunkt für die Mortalität betrachtet werden kann, siehe die Dossierbewertung A19-70 zum Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor, Abschnitt 2.7.5.3.2 [2]).

- BMI

Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI hat für die vorliegende Indikation eine große Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Der pU untersucht in seiner Bewertung den BMI als Maß für den Entwicklungszustand beziehungsweise als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten.

In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 24 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs ^a	Ausschlag (PT, UE)
VX14-661-106	N	N	N	N	N	N	H	H	N
VX12-809-103	N	N	N	N	N	N	H	H	N
VX12-809-104	N	N	N	N	N	N	H	H	N

a. Bei Erfassung der UEs wurden Ereignisse der Grunderkrankung miterhoben.
 CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist weitgehend sachgerecht. Der pU bewertet in Anhang 4-F von Modul 4 A für jede Studie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu mehreren Endpunkten gemeinsam. Dies ist nicht adäquat, weil bei diesen Endpunkten verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegen können.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (erhoben

über den CFQ-R), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den CFQ-R) und des UE-Endpunkts Ausschlag wird – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt SUEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aus den in den adjustierten indirekten Vergleich eingehenden Studien jeweils als hoch eingeschätzt. Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Ergebnisse dieses Endpunkts von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht. Zwar beinhalten die Auswertungen zu SUEs nicht den bevorzugten Begriff (PT) Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose, und es geht damit ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können, nicht in die Auswertung ein. Jedoch sind weitere Ereignisse aufgetreten, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden könnten, wie beispielsweise die PTs Hämoptoe / Hämoptyse, Pneumonie oder distales intestinales Obstruktionssyndrom / Ileus (siehe Anhang B zum Auftrag A20-05 [3] [Addendum zur Dossierbewertung A19-70]). Der pU äußert sich nicht zum Einfluss möglicher weiterer Ereignisse auf die Effektschätzungen, die der Symptomatik der Grunderkrankung zuzuordnen sind.

In den Ergebnissen des Endpunkts Abbruch wegen UEs sind Ereignisse enthalten, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (siehe Tabelle 25, Tabelle 28 und Tabelle 31). Dies entspricht dem Vorgehen des pU im Dossier zu Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im selben Anwendungsgebiet. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Die Ereignisse, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören, können aufgrund der insgesamt wenigen Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zu einer deutlichen Verschiebung der Effektschätzung führen. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird daher als hoch eingeschätzt. Der pU geht für die Ergebnisse dieses Endpunkts von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 bis Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Dargestellt sind Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs erhoben wurden.

Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht der pU standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 heran. Eine Formel dazu wird nicht angegeben, insbesondere wird nicht erklärt, wodurch die Schätzung der über die Behandlungsgruppen gepoolten Standardabweichung, die im ursprünglichen Hedges' g enthalten ist, ersetzt wird. Die Ergebnisse des pU wurden daher durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wurde Hedges' g unter Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten Mittelwertdifferenz

(MD) und dem zugehörigen Konfidenzintervall (KI) bestimmt, mit dem Ziel, bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen Hedges' g und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren. Dabei ergaben sich numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führten. Es werden die vom pU berechneten Werte dargestellt.

Tabellen zu häufigen UEs sind in Anhang A dargestellt. Insgesamt ist die Darstellung des pU von häufigen UE, SUEs und aller Ereignisse zu Abbruch wegen UE für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß dem medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) inhaltlich unvollständig. Der pU stellt die häufigen UEs sowie häufigen SUEs ohne den PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose dar. Für die Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben, fehlt die Darstellung aller SOCs und PTs in Gänze. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbrüche wegen UEs inklusive dem PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose aufgrund der identischen Studienlage entsprechend der Dossierbewertung zu Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt, um die Gesamtbelastung abzubilden [2].

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	251	0 (0)	258	0 (0)	–
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	0 (0)	184	0 (0)	–
VX12-809-104	187	0 (0)	186	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs ^b (ergänzend dargestellt)					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	251	222 (88,5)	258	242 (93,8)	–
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	171 (94,0)	184	167 (90,8)	–
VX12-809-104	187	173 (92,5)	186	175 (94,1)	–
SUEs ^{b, c}					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	251	14 (5,6)	258	26 (10,1)	0,55 [0,30; 1,04]; 0,064
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	19 (10,4)	184	15 (8,2)	1,28 [0,67; 2,44]; 0,453
VX12-809-104	187	10 (5,3)	186	17 (9,1)	0,59 [0,28; 1,24]; 0,164
Gesamt ^d					0,92 [0,56; 1,50]; 0,738
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a					
– ^f					
Abbruch wegen UEs ^c					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	251	7 (2,8)	258	8 (3,1)	0,90 [0,33; 2,44]; 0,835
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	6 (3,3)	184	4 (2,2)	1,52 [0,44; 5,28]; 0,513
VX12-809-104	187	11 (5,9)	186	2 (1,1)	5,47 [1,23; 24,34]; 0,026
Gesamt ^d					2,57 [0,99; 6,70]; 0,053
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a					
– ^f					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Ausschlag (PT, UE)					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	251	4 (1,6)	258	13 (5,0)	0,32 [0,10; 0,96]; 0,032 ^g
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	7 (3,8)	184	2 (1,1)	3,54 [0,75; 16,81]; 0,097 ^g
VX12-809-104	187	18 (9,6)	186	5 (2,7)	3,58 [1,36; 9,44]; 0,005 ^g
Gesamt ^h					3,57 [1,57; 8,13]; 0,002
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a					0,09 [0,02; 0,35]; < 0,001
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. b. ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ c. Bei Erfassung der UEs wurden Ereignisse der Grunderkrankung miterhoben; es ergibt sich jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial. d. Modell mit festen Effekten e. indirekter Vergleich nach Bucher [35] f. Keine Darstellung von Effektschätzern, da auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt und daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet wird. g. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [36]) h. Metaanalyse, Modell mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode</p> <p>IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patienten- jahre) ^b	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patienten- jahre) ^b	
Morbidity					
pulmonale Exazerbationen ^d					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	248	78 (0,69 ^e)	256	122 (1,05 ^e)	0,65 [0,48; 0,88]; 0,005
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	73 (0,89 ^e)	184	112 (1,31 ^e)	0,66 [0,48; 0,92]; 0,014
VX12-809-104	187	79 (0,93 ^e)	187	139 (1,62 ^e)	0,57 [0,42; 0,77]; < 0,001
Gesamt					0,61 [0,49; 0,76]; < 0,001 ^f
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a					
1,06 [0,73; 1,55]; 0,760 ^g					
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen					
Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	248	26 (0,23 ^e)	256	33 (0,28 ^e)	0,78 [0,44; 1,36]; 0,380
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	17 (0,21 ^e)	184	46 (0,54 ^e)	0,38 [0,22; 0,66]; < 0,001
VX12-809-104	187	23 (0,27 ^e)	187	59 (0,69 ^e)	0,39 [0,24; 0,64]; < 0,001
Gesamt					0,38 [0,27; 0,56]; < 0,001 ^f
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a					
2,02 [1,03; 3,95]; 0,040 ^g					
a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.					
b. Die Ereignisrate (n _E /Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)					
c. negatives Binomialmodell mit Behandlung, Geschlecht, Altersgruppe zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und FEV ₁ zu Studienbeginn als Kovariaten					
d. definiert als eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie wegen ≥ 4 sinopulmonaler Anzeichen/Symptomen					
e. eigene Berechnung					
f. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt; inverse Varianz-Methode					
g. eigene Berechnung; indirekter Vergleich nach Bucher [35]					
IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; LUMA: Lumacaftor; n _E : Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Morbidity							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^e							
Atmungssystem							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	70,06 (16,81)	4,11 (15,88)	256	69,92 (16,64)	-1,36 (16,60)	5,11 [3,20; 7,02]; < 0,001 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	172	69,29 (17,42)	1,60 (16,92)	184	70,54 (16,03)	-0,50 (15,89)	1,51 [-1,58; 4,61]; 0,355 ^g
VX12-809-104	179	67,36 (18,54)	3,51 (18,76)	185	67,05 (18,39)	0,71 (17,06)	2,85 [-0,38; 6,08]; 0,098 ^g
Gesamt							2,15 [-0,08; 4,38]; 0,058
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^h:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							2,96 [0,03; 5,89] 0,048 ⁱ Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,52] ^j
gastrointestinale Symptome							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	82,03 (16,22)	-0,52 (18,30)	256	80,47 (19,07)	0,82 (16,48)	-0,10 [-1,93; 1,72]; 0,911 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	171	81,97 (16,07)	-0,23 (16,58)	184	83,95 (16,62)	-0,18 (16,23)	-1,05 [-4,20; 2,09]; 0,511 ^g
VX12-809-104	179	82,83 (19,28)	-1,18 (15,04)	185	82,25 (19,22)	0,60 (18,41)	-1,65 [-4,72; 1,43]; 0,293 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: -0,09 [-0,23; 0,06]; 0,252
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: 0,08 [-0,15; 0,30]; 0,514 ⁱ

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Gewichtsprobleme							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	223	74,52 (32,47)	2,34 (27,59)	231	76,01 (30,77)	-1,22 (24,34)	0,51 [-2,89; 3,90]; 0,770 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	158	77,85 (33,49)	0,21 (28,02)	165	73,94 (33,56)	1,62 (27,74)	-0,50 [-5,69; 4,69]; 0,850 ^g
VX12-809-104	166	73,88 (34,21)	3,62 (28,43)	166	74,80 (32,33)	-1,60 (27,65)	4,86 [-0,47; 10,19]; 0,074 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,08 [-0,07; 0,23]; 0,292
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
Hedges' g: -0,06 [-0,30; 0,18]; 0,623 ⁱ							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^e							
körperliches Wohlbefinden							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	77,56 (20,94)	2,01 (16,50)	256	78,23 (21,71)	-1,08 (14,78)	3,85 [1,88; 5,82]; < 0,001 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	171	79,03 (19,33)	-0,97 (17,83)	184	80,70 (19,23)	-2,21 (15,67)	0,80 [-2,59; 4,18]; 0,644 ^g
VX12-809-104	180	78,90 (19,75)	0,54 (19,14)	184	78,77 (21,01)	-3,89 (18,32)	4,28 [0,63; 7,93]; 0,022 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g 0,14 [-0,01; 0,29]; 0,064
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
Hedges' g: 0,17 [-0,06; 0,40]; 0,146 ⁱ							

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Gefühlslage							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	82,61 (15,73)	-0,02 (12,01)	256	81,90 (16,18)	-0,37 (13,61)	0,59 [-1,02; 2,21]; 0,471 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	171	81,32 (16,09)	1,46 (13,41)	184	81,33 (15,02)	0,59 (11,89)	0,79 [-1,59; 3,17]; 0,514 ^g
VX12-809-104	180	90,25 (10,41)	1,97 (12,97)	184	83,91 (16,17)	-1,16 (11,30)	3,21 [0,88; 5,54]; 0,007 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,17 [0,02; 0,32]; 0,024
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^k:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: -0,11 [-0,34; 0,12]; 0,343 ⁱ
Vitalität							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	223	64,58 (18,59)	-0,61 (18,38)	231	62,25 (17,92)	-1,22 (15,85)	2,30 [0,10; 4,49]; 0,040 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	157	64,78 (17,55)	-1,17 (16,81)	166	64,56 (16,48)	-2,39 (15,69)	1,04 [-2,37; 4,45]; 0,550 ^g
VX12-809-104	167	63,62 (18,05)	0,70 (18,75)	165	62,70 (17,09)	-1,88 (16,85)	2,86 [-0,68; 6,39]; 0,113 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,11 [-0,04; 0,26]; 0,155
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: 0,05 [-0,19; 0,29]; 0,694 ^l

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
soziale Einschränkungen							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	72,06 (16,85)	0,82 (12,24)	256	73,93 (16,32)	-1,06 (12,21)	1,52 [0,03; 3,01]; 0,045 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	173	74,02 (16,54)	-1,74 (12,72)	184	73,29 (17,17)	-1,44 (13,45)	-0,30 [-2,86; 2,27]; 0,821 ^g
VX12-809-104	180	74,46 (16,42)	-1,40 (14,50)	185	73,27 (16,71)	-2,68 (13,64)	1,40 [-1,28; 4,08]; 0,306 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,04 [-0,10; 0,18]; 0,587
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							0,12 [-0,10; 0,35]; 0,288 ⁱ
Rollenfunktion							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	223	83,93 (17,02)	1,73 (14,04)	230	84,02 (16,79)	0,31 (14,15)	1,53 [-0,31; 3,37]; 0,103 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	157	82,72 (16,35)	0,69 (13,28)	166	84,74 (17,50)	-1,81 (14,06)	2,16 [-0,72; 5,04]; 0,140 ^g
VX12-809-104	166	83,86 (15,70)	0,72 (17,63)	166	84,03 (17,76)	-2,55 (15,96)	3,08 [-0,29; 6,44]; 0,073 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,17 [0,01; 0,32]; 0,034
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: -0,04 [-0,28; 0,20]; 0,756 ⁱ

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Körperbild							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	76,30 (22,09)	0,05 (14,80)	256	77,47 (23,15)	1,68 (14,70)	-0,51 [-2,31; 1,29]; 0,577 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	173	77,91 (21,89)	2,05 (16,97)	184	76,94 (22,66)	2,90 (16,89)	-0,56 [-3,75; 2,64]; 0,732 ^g
VX12-809-104	180	78,29 (21,07)	1,51 (15,39)	185	77,13 (22,47)	-0,30 (18,83)	2,10 [-1,18; 5,38]; 0,209 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,05 [-0,09; 0,19]; 0,498
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,13]; 0,406 ⁱ
Essstörungen							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	89,74 (17,34)	-0,63 (13,64)	256	91,15 (17,06)	-0,84 (12,73)	1,05 [-0,59; 2,70]; 0,209 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	172	90,89 (15,70)	0,36 (15,66)	183	92,58 (15,20)	-1,03 (12,02)	0,90 [-1,67; 3,47]; 0,492 ^g
VX12-809-104	180	93,02 (13,89)	-1,67 (14,11)	185	91,27 (16,40)	-2,94 (16,34)	1,69 [-1,28; 4,65]; 0,263 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,09 [-0,06; 0,24]; 0,225
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: 0,01 [-0,22; 0,24]; 0,911 ⁱ

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Therapiebelastung							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	60,53 (19,69)	2,88 (13,77)	256	62,11 (20,02)	-0,68 (13,03)	3,37 [1,65; 5,10]; < 0,001 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	173	57,73 (19,90)	3,43 (13,53)	184	57,86 (18,02)	2,29 (14,03)	1,12 [-1,58; 3,81]; 0,416 ^g
VX12-809-104	180	57,87 (21,25)	2,56 (18,28)	185	57,11 (20,15)	3,09 (17,84)	-0,19 [-3,48; 3,10]; 0,909 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,03 [-0,11; 0,18]; 0,649
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: 0,28 [0,05; 0,51]; 0,018 ⁱ
subjektive Gesundheitseinschätzung							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	223	64,35 (21,36)	1,82 (15,66)	231	64,90 (20,33)	-2,60 (17,35)	3,20 [1,15; 5,24]; 0,002 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	159	64,59 (20,79)	1,12 (18,62)	166	69,36 (19,70)	-2,68 (15,52)	2,32 [-1,19; 5,83]; 0,195 ^g
VX12-809-104	167	66,00 (20,49)	0,67 (16,95)	166	65,49 (20,79)	-1,67 (15,78)	2,40 [-0,84; 5,63]; 0,146 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,14 [-0,02; 0,29] 0,081
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: 0,10 [-0,14; 0,34]; 0,404 ⁱ

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Endpunkt Domäne Vergleich Studie							
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im MMRM zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patientinnen und Patienten basieren.</p> <p>c. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>d. Ergebnisse zur MD werden nur dargestellt, wenn diese vom pU geliefert wurden</p> <p>e. höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor</p> <p>f. MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: Geschlecht, Alter zum Screening, CFQ-R Score zu Studienbeginn, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, CFQ-R Score Studienbeginn × Studienzeitpunkt als feste Effekte</p> <p>g. MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patientinnen und Patienten als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Geschlecht, Screening FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und CFQ-R zu Studienbeginn</p> <p>h. indirekter Vergleich nach Bucher [35]</p> <p>i. p-Wert eigene Berechnung, unter Annahme asymptotischer Normalverteilung;</p> <p>j. eigene Berechnung; indirekter Vergleich nach Bucher [35]</p> <p>k. Metaanalyse mit festem Effekt anhand des Effektmaßes Hedges' g; keine Angaben zu MD</p> <p>l. indirekter Vergleich nach Bucher [35] anhand des Effektmaßes Hedges' g; keine Angaben zu MD</p> <p>CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁: Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; LUMA: Lumacaftor; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor</p>							

Auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs liegt nur 1 Studie vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität für Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Placebo. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor mit Lumacaftor/Ivacaftor vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Die adjustierten indirekten Vergleiche haben daher maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt ein hohes Verzerrungspotenzial in allen 3 Studien des indirekten Vergleichs vor (Abschnitt 2.4.2). Da für diesen Endpunkt somit auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit gleichzeitig endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt, ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher, und es wird kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet.

Diese Einschätzungen weichen vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich Hinweise ableitet.

Mortalität

Gesamtmortalität

In allen 3 Studien des indirekten Vergleichs traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Operationalisierung

In den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 wurde eine pulmonale Exazerbation über das Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome / Zeichen definiert, die eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhaliert oder oral) erforderlich machten:

- Veränderung des Sputums
- neue oder verstärkte Hämoptyse
- verstärkter Husten
- verstärkte Dyspnoe
- Unwohlsein, Fatigue 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 radiografische Veränderung

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird als adäquat angesehen.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in 3 Operationalisierungen

- pulmonale Exazerbationen

- Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
- mittels intravenösen Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen

Für die vorliegende Dossierbewertung werden pulmonale Exazerbationen und die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen jeweils ausgewertet über die Anzahl der Ereignisse und die Ereignisrate (Anzahl der Ereignisse / Patientenjahre) herangezogen, um nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen über den gesamten Studienverlauf zu berücksichtigen. Die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bildet dabei das Auftreten von schwerwiegenden Exazerbationen ab.

Ergebnisse

Pulmonale Exazerbationen

Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Häufigkeit des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation und der Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten < 18 Jahre ableitet.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und der Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor ableitet.

Symptomatik gemessen über den CFQ-R

Operationalisierung

Zur Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 das Instrument CFQ-R verwendet. Das Instrument umfasst mehrere Versionen: eine Patientenversion für unterschiedliche Altersgruppen (6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre und ≥ 14 Jahre) und eine Eltern-/Betreuerversion.

Das Instrument besteht bei Jugendlichen und Erwachsenen (≥ 14 Jahre) aus 3 Domänen zur Symptomatik, bei Kindern ab 12 bis 13 Jahre ist dabei die Domäne Gewichtsprobleme nicht Bestandteil des Fragebogens. Zudem enthält der CFQ-R für Jugendliche und Erwachsene 9 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei Kindern ab 12 bis 13 Jahre sind dabei die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung nicht enthalten. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU werden die Ergebnisse der Patientenversionen des CFQ-R herangezogen, die eingesetzte Eltern- / Betreuerversion für Kinder ab 12 bis 13 Jahren wird hingegen nicht berücksichtigt.

In der vorliegenden Dossierbewertung werden für alle Domänen des CFQ-R die MMRM-Analysen betrachtet.

Ergebnisse

Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt auf Basis der Responderanalysen und der Mittelwertdifferenzen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

Für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des CFQ-R einen Zusatznutzen als nicht belegt beschreibt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R erhoben.

Ergebnisse

Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Es zeigen sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R einen Zusatznutzen als nicht belegt beschreibt.

Domäne Therapiebelastung

Für die Domäne Therapiebelastung legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Es zeigt sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die Domäne Therapiebelastung des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der einen Zusatznutzen für die Domäne Therapiebelastung als nicht belegt beschreibt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegt auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs jeweils nur 1 Studie mit gleichzeitig hohem Verzerrungspotenzial der

Ergebnisse vor. Dies führt dazu, dass eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher ist. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) und Abbruch wegen UEs daher jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU insofern überein, als dieser auf Basis der Daten zu den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs für den indirekten Vergleich einen Zusatznutzen als nicht belegt beschreibt.

Spezifische UEs

Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die vom pU angewandte Methodik zur Untersuchung von potenziellen Effektmodifikatoren ist, wie bereits in der Dossierbewertung A19-70 zum Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor angemerkt [2], nicht adäquat.

Durch ein Verfahren, demzufolge mögliche Subgruppeneffekte unterschiedlich ausgewertet werden, können die Ergebnisse nicht einheitlich interpretiert werden. Er rechnet Interaktionstests getrennt für die Studie VX12-809-106 sowie für die metaanalytische Betrachtung der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104. Indirekte Vergleiche für Subgruppen stellt der pU nur dann dar, wenn sich in mindestens einem der 2 Interaktionstests eine statistisch signifikante Interaktion zum Niveau $\alpha = 0,05$ zeigt. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da sich die Interaktionen, die jeweils in der Studie 106 bzw. der metaanalytischen Betrachtung der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 identifiziert werden, auf Therapievergleiche beziehen (d. h. versus Placebo), die nicht Gegenstand der Nutzenbewertung sind. Relevante Interaktionen, die sich im indirekten Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor versus Lumacaftor/Ivacaftor zeigen würden, können dadurch übersehen werden.

Zwar gibt der pU in solchen Situationen, in denen eine Interaktion bei einem Therapievergleich versus Placebo vorliegt, auch das Ergebnis des Interaktionstests für den interessierenden Behandlungsvergleich an und liefert somit zusätzliche Informationen, die bei der Dossierbewertung A19-70 nicht verfügbar waren. Allerdings sind diese Testergebnisse entsprechend der Vorauswahl nicht vollständig vorhanden.

Aus diesem Grund werden die Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [37].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Ausschlag

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Das spezifische UE Ausschlag wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da dieses fast ausschließlich als nicht schweres / nicht schwerwiegendes UE aufgetreten ist.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor ^a Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen	Rate: 0,69 vs. 0,89–0,93 Rate Ratio: 1,06 [0,73; 1,55]; p = 0,760	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Rate: 0,23 vs. 0,21–0,27 Rate Ratio: 2,02 [1,03; 3,95]; Rate Ratio: 0,49 [0,25; 0,97] ^d ; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik)		
Atmungssystem	mittlere Veränderung: 4,11 vs. 1,60–3,51 MD: 2,96 [0,03; 5,89]; p = 0,048 Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,52] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gastrointestinale Symptome	mittlere Veränderung: –0,52 vs. –1,18–(–0,23) Hedges' g: 0,08 [–0,15; 0,30]; p = 0,514	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme	mittlere Veränderung: 2,34 vs. 0,21–3,62 Hedges' g: –0,06 [–0,30; 0,18]; p = 0,623	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)		
körperliches Wohlbefinden	mittlere Veränderung: 2,01 vs. –0,97–0,54 Hedges' g: 0,17 [–0,06; 0,40]; p = 0,146	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage	mittlere Veränderung: –0,02 vs. 1,46–1,97 Hedges' g: –0,11 [–0,34; 0,12]; p = 0,343	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität	mittlere Veränderung: –0,61 vs. –1,17–0,70 Hedges' g: 0,05 [–0,19; 0,29]; p = 0,694	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Einschränkungen	mittlere Veränderung: 0,82 vs. –1,74–(–1,40) Hedges' g: 0,12 [–0,10; 0,35]; p = 0,288	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor ^a Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)		
Rollenfunktion	mittlere Veränderung: 1,73 vs. 0,69–0,72 Hedges' g: -0,04 [-0,28; 0,20]; p = 0,756	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	mittlere Veränderung: 0,05 vs. 1,51–2,05 Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,13]; p = 0,406	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	mittlere Veränderung: -0,63 vs. -1,67–0,36 Hedges' g: 0,01 [-0,22; 0,24]; p = 0,911	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	mittlere Veränderung: 2,88 vs. 2,56–3,43 Hedges' g: 0,28 [0,05; 0,51] ^e ; p = 0,018	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
subjektive Gesundheitseinschätzung	mittlere Veränderung: 1,82 vs. 0,67–1,12 Hedges' g: 0,10 [-0,14; 0,34]; p = 0,404	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	5,6 % vs. 5,3–10,4 % - ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,8 % vs. 3,3–5,9 % - ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Ausschlag (PT, UE)	1,6 % vs. 3,8–9,6 % RR: 0,09 [0,02; 0,35]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. f. Keine Darstellung von Effektschätzern, da auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt und daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet wird.</p> <p>CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschlag (PT, UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergibt sich 1 positiver Effekt von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich und 1 negativer Effekt von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

Es ergibt sich insgesamt für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

Tabelle 18: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU gemäß der Zulassung von Tezacaftor/Ivacaftor [33] korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die Multi-System-Organfunktionsminderung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, welche die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark mindert. Er leitet daraus einen hohen medizinischen Bedarf ab, den Tezacaftor/Ivacaftor adressiert.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2018 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [38]. Der Berichtsband 2018 liefert Daten aus 90 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6340 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv).

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte (siehe Tabelle 19):

Tabelle 19: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anzahl der Patientinnen und Patienten
1	Anzahl der Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs	6340
2	Anzahl der Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs mit einer Genotypisierung	6289
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation	2964
3	≥ 12 Jahre: 73,1 %	2167
4	GKV-Anteil: 87,86 %	1904

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

1) Der pU zieht 6340 Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs heran [38].

2) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen. Hierzu teilt er zunächst die Anzahl aller Patientinnen und Patienten im Register-Auswertungskollektiv (6340) durch die Anzahl derjenigen mit Genotypisierung (6289) und multipliziert das Ergebnis mit der Anzahl derjenigen, deren Genotypisierung eine homozygote F508del-Mutation ergeben hat (2940) [38]. Somit geht der pU hochgerechnet von 2964 Patientinnen und Patienten aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen.

3) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und ≥ 12 Jahre alt sind. Hierzu berechnet der pU aus der Grafik zur Altersstruktur des Register-Auswertungskollektivs im oben genannten Berichtsband 2018 [38] den Anteil der Patientinnen und Patienten von ≤ 11 Jahren (26,9 %) und errechnet somit im Umkehrschluss einen Anteil von 73,1 % der Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 12 Jahren. Der pU multipliziert den Anteil von 73,1 % mit der erwarteten Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen (2964). Dementsprechend ermittelt der pU eine Anzahl von 2167 Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und ≥ 12 Jahre alt sind.

4) Mit einem GKV-Anteil von 87,86 % [39,40] geht der pU von 1904 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und ≥ 12 Jahre alt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 1904 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen insbesondere bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU verwendet die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Register-Auswertungskollektiv im Jahr 2018 [38]. Dieses Auswertungskollektiv umfasst jedoch ausschließlich die 6340 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Dies hat der pU für ein früheres Verfahren nach § 35a Abs. 1 Satz 10 (damals) SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (8042) berücksichtigt [41]. Zwar liegt im Berichtsband 2018 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten

vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbandes) [42] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2019 [2] im gleichen Anwendungsgebiet lässt sich eine Spanne von 2377 bis 2578 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers [38] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für das Jahr 2019 geht der pU im Vergleich zum Vorjahr von einer Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,9 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2018 im Deutschen Mukoviszidose-Register [38,43] errechnet hat.

Für die Jahre 2020 bis 2024 geht der pU von der gleichen Prävalenz wie für das Jahr 2019 aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [38] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Tezacaftor/Ivacaftor wird in Kombination mit Ivacaftor angewendet [33]. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Lumacaftor/Ivacaftor.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Zulassungen [33,34,44].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Zulassungen [33,34,44].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Ivacaftor legt der pU Packungen zu je 28 Filmtabletten zugrunde. Es ist eine etwas wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Tezacaftor/Ivacaftor, Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2020 wieder.

Es ist der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [45]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Unterschiede hinsichtlich der notwendigen, zusätzlichen GKV-Leistungen bestehen, und veranschlagt daher keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor werden vom pU mit 179 741,38 € angegeben. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen allein die Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Lumacaftor/Ivacaftor betragen 148 415,91 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen allein die Arzneimittelkosten und sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten neu auf Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor eingestellt oder von Lumacaftor/Ivacaftor umgestellt werden könnten. Dabei würden Patientinnen und Patienten, die auf Lumacaftor/Ivacaftor stabil und ohne Probleme eingestellt sind, nicht vorrangig auf Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor wechseln. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Zulassung von Tezacaftor/Ivacaftor [33] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tezacaftor/Ivacaftor ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tezacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind	1904	Die vom pU errechnete Anzahl von 1904 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2019 [2] im gleichen Anwendungsgebiet lässt sich eine Spanne von 2377 bis 2578 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind	179 741,38	Die Angabe ist in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt.
Lumacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind	148 415,91	Die Angabe ist plausibel.

a. Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation gemäß Stand Januar 2020 zu Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor).“

4.1 Anwendungsgebiete

Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Symkevi darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, muss das Vorliegen einer der oben aufgeführten Mutationen mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

In einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten

Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Symkevi (Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis baldmöglichst einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen.

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis mehr als 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis nicht mehr einnehmen. Die nächste geplante Dosis kann zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Es darf nicht mehr als eine Tablette gleichzeitig eingenommen werden; Morgen- und Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Die Dosis von Symkevi und Ivacaftor ist anzupassen, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1-14 anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren

	<i>Tag 1</i>	<i>Tag 2</i>	<i>Tag 3</i>	<i>Tag 4*</i>
<i>Morgendosis</i>				
<i>Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tablette</i>	✓	-	✓	-
<i>Ivacaftor 150 mg Tablette</i>	-	✓	-	✓
<i>Abenddos</i>				
<i>Ivacaftor 150 mg Tablette</i>	-	-	-	-
<i>*Fortsetzung der Einnahme von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tabletten oder Ivacaftor 150 mg Tabletten an alternierenden Tagen.</i>				

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis auf eine Symkevi-Tablette zweimal wöchentlich, eingenommen im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen, anzupassen. Die Abenddos Ivacaftor ist nicht einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurden bei einer begrenzten Zahl von älteren Patienten untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu den Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 1-15. Zur Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung des Arzneimittels bei diesen Patienten nur dann empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist Symkevi in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 1-15: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Leicht (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig (Child-Pugh-Klasse B)	Stark (Child-Pugh-Klasse C)
Morgens	Keine Dosisanpassung	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich.	Anfangsdosis: Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.
Abends	Keine Dosisanpassung	Keine Ivacaftor 150 mg Tablette	Keine Ivacaftor 150 mg-

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symkevi bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden.

Sowohl die Symkevi- als auch die Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen, wie z. B. zu einer Mahlzeit wie sie in Standardleitlinien zur Ernährung empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit oder Pomeranzen (Bitterorangen) enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor darf CF-Patienten nicht verordnet werden, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine zweite Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannt ist.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen Patienten festgestellt, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, aber auch mit einer Ivacaftor-Monotherapie behandelt wurden. Daher werden bei allen Patienten Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT oder AST) vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei einem erheblichen Anstieg der Transaminasenwerte (z. B. ALT oder AST >5 x Obergrenze des Normalbereichs (ULN, upper limit of normal) oder ALT oder AST >3 x ULN und Bilirubin >2 x ULN) ist die Behandlung zu unterbrechen und die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung der Transaminasenanstiege sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Symkevi in Kombination mit Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten nach Organtransplantation

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation

unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor und Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Symkevi und Ivacaftor führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Symkevi- und Ivacaftor-Dosis ist erforderlich, wenn die Kombination gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wie auch unter einer Ivacaftor-Monotherapie über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-70 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 844). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-70_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot): Addendum zum Auftrag A19-70; Auftrag A20-05 [online]. 30.01.2020 [Zugriff: 28.02.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 875). URL: https://www.iqwig.de/download/A20-05_Ivacaftor_Addendum-zum-Auftrag-A19-70_V1-0.pdf.
4. Vertex Pharmaceuticals. A study of the effects of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) on exercise tolerance in subjects with cystic fibrosis (CF), homozygous for the F508del-CFTR mutation: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.06.2019 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366>.
5. Vertex Pharmaceuticals. A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design study of the effect of lumacaftor/ivacaftor combination therapy on exercise tolerance in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation. [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34.
6. Vertex Pharmaceuticals. A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design study of the effect of lumacaftor/ivacaftor combination therapy on exercise tolerance in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 02.02.2019 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000066-34/results>.
7. Vertex Pharmaceuticals. A study of the effects of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) on exercise tolerance in subjects with cystic fibrosis (CF), homozygous for the F508del-CFTR mutation: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.06.2019 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02875366>.

8. Vertex Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.06.2018 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657>.
9. Vertex Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.06.2018 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02347657>.
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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13.
11. 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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 25.08.2017 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004837-13/results>.
12. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, Van der Ent CK, Moeller A, Simard C et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. N Engl J Med 2017; 377(21): 2013-2023.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor: AWG A [online]. 01.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2803/2018-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_Teil-A.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor (AWG A & B) [online]. 25.04.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2970/2019_05_16_Amendment-GBA_Tezacaftor-Ivacaftor_D408.pdf.
15. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ivacaftor (Kalydeco), Modul 4A [online]. 27.08.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3233/2019-08-27_Modul4A_Ivacaftor.pdf.
16. Vertex Pharmaceuticals. Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; 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]. 02.11.2018 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2801/2018-11-02_Modul4A_Tezacaftor-Ivacaftor.pdf.

17. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; 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]. 02.11.2018 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2810/2018-11-02_Modul4A_Ivacaftor.pdf.
18. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40.
19. Vertex Pharmaceuticals. A study of lumacaftor in combination with ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 12 years and older who are homozygous for the F508del CFTR mutation (TRAFFIC): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.08.2015 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923>.
20. Vertex Pharmaceuticals. A study of lumacaftor in combination with ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 12 years and older who are homozygous for the F508del CFTR mutation (TRAFFIC): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.08.2015 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01807923>.
21. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 14.07.2016 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003989-40/results>.
22. Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, Konstan MW, Huang X, Marigowda G et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(8): 617-626.
23. McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, Stuart Elborn J, Boyle MP, Wainwright CE et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV1. *J Cyst Fibros* 2018; 18(1): 94-101.
24. Solem CT, Vera-Llonch M, Tai M, O'Callaghan L. Pulmonary exacerbations, lung dysfunction, and EQ-5D measures in adolescents and adults with cystic fibrosis and homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Value Health* 2016; 19(3): A116-A117.
25. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 220-231.

26. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi), Modul 4A [online]. 10.12.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1265/2015-12-10_Modul4A_Lumacaftor_Ivacaftor.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor [online]. 15.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1266/Nutzenbewertung_Lumacaftor_Ivacaftor-G-BA.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Addendum zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lumacaftor/Ivacaftor vom 15. März 2016 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1401/2016-06-02_AM-RL-XII_Lmacaftor-Ivacaftor_D-204_Addendum.pdf.
29. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24.
30. Vertex Pharmaceuticals. A study of lumacaftor in combination with ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 12 years and older who are homozygous for the F508del CFTR mutation (TRANSPORT): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.09.2016 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949>.
31. Vertex Pharmaceuticals. A study of lumacaftor in combination with ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 12 years and older who are homozygous for the F508del CFTR mutation (TRANSPORT): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.09.2016 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01807949>.
32. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.07.2016 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003990-24/results>.
33. Vertex. Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 11.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
34. Vertex. Orkambi Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 11.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
35. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
36. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
38. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.
39. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
40. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF20Bund; Stand: März 2020 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF20Bund_Maerz_2020.pdf.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-14 [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 372). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
42. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose? [online]. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.
43. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016 [online]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2016.pdf.
44. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kalydeco 150 mg Filmtabletten: Stand April 2019 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527>.
45. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil 1 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106) (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TEZA/IVA + IVA ^c N = 251	Placebo ^c N = 258
Gesamtrate UEs^d	227 (90,4)	245 (95,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	157 (62,5)	175 (67,8)
Infektioöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	75 (29,9)	96 (37,2)
Nasopharyngitis	42 (16,7)	39 (15,1)
Rhinitis	10 (4,0)	14 (5,4)
Infektion der oberen Atemwege	7 (2,8)	10 (3,9)
virale Infektion der oberen Atemwege	7 (2,8)	11 (4,3)
Bronchitis	2 (0,8)	10 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	142 (56,6)	159 (61,6)
Husten	66 (26,3)	84 (32,6)
Sputum vermehrt	36 (14,3)	42 (16,3)
Haemoptoe	26 (10,4)	35 (13,6)
Schmerzen im Oropharynx	22 (8,8)	29 (11,2)
Dyspnoe	16 (6,4)	18 (7,0)
Nasenverstopfung	11 (4,4)	11 (4,3)
Husten mit Auswurf	11 (4,4)	11 (4,3)
Atmung anomal	11 (4,4)	11 (4,3)
Sinus Sekretstauung	10 (4,0)	4 (1,6)
Rhinorrhoe	8 (3,2)	16 (6,2)
Giemen	4 (1,6)	10 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	83 (33,1)	89 (34,5)
Abdominalschmerz	23 (9,2)	22 (8,5)
Uebelkeit	23 (9,2)	18 (7,0)
Diarrhoe	17 (6,8)	23 (8,9)
Erbrechen	13 (5,2)	15 (5,8)
Schmerzen Oberbauch	10 (4,0)	17 (6,6)
Obstipation	7 (2,8)	16 (6,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	60 (23,9)	81 (31,4)
Fieber	28 (11,2)	32 (12,4)
Ermüderung	16 (6,4)	31 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems	56 (22,3)	48 (18,6)
Kopfschmerz	44 (17,5)	37 (14,3)
Schwindelgefühl	12 (4,8)	8 (3,1)
Untersuchungen	47 (18,7)	75 (29,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11 (4,4)	12 (4,7)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106) (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TEZA/IVA + IVA ^c N = 251	Placebo ^c N = 258
forciertes Expirationsvolumen erniedrigt	11 (4,4)	8 (3,1)
Alaninaminotransferase erhöht	8 (3,2)	13 (5,0)
Test auf Bakterien positiv	8 (3,2)	16 (6,2)
Aspartataminotransferase erhöht	7 (2,8)	12 (4,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	35 (13,9)	41 (15,9)
Arthralgie	7 (2,8)	11 (4,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	30 (12,0)	36 (14,0)
Ausschlag	4 (1,6)	13 (5,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (7,6)	15 (5,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (4,8)	13 (5,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (4,8)	10 (3,9)
Augenerkrankungen	11 (4,4)	11 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (4,0)	16 (6,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.
d. enthält auch den PT Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TEZA/IVA + IVA ^c N = 251	Placebo ^c N = 258
Gesamtrate SUEs^d	31 (12,4)	47 (18,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (10,0)	36 (14,0)
Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	23 (9,2)	32 (12,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>c. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>d. enthält auch den PT Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose</p> <p>IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor</p>		

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TEZA/IVA + IVA ^b N = 251	Placebo ^b N = 258
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	7 (2,8)	8 (3,1)
Untersuchungen	3 (1,2)	4 (1,6)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,4)	2 (0,8)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,4)	1 (0,4)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,4)	2 (0,8)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,4)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,4)	0 (0)
Elektrokardiogramm ST-Streckenhebung	0 (0)	1 (0,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,8)	2 (0,8)
Abdominalschmerz	2 (0,8)	0 (0)
abdominale Beschwerden	0 (0)	1 (0,4)
Uebelkeit	0 (0)	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,8)	0 (0)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	1 (0,4)	0 (0)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	2 (0,8)
generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	1 (0,4)	0 (0)
Kopfschmerz	0 (0)	2 (0,8)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Palpitationen	0 (0)	1 (0,4)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Katarakt	0 (0)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (0,8)
Ermüdung	0 (0)	2 (0,8)
Unwohlsein	0 (0)	1 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Cholangitis	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,4)
Schmerzen im Oropharynx	0 (0)	1 (0,4)
a. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.		
IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor		

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^c N = 182	Placebo ^c N = 184
Gesamtrate UEs^d	174 (95,6)	174 (94,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	130 (71,4)	137 (74,5)
Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	67 (36,8)	87 (47,3)
Nasopharyngitis	26 (14,3)	20 (10,9)
Infektion der oberen Atemwege	17 (9,3)	10 (5,4)
virale Infektion der oberen Atemwege	13 (7,1)	12 (6,5)
Rhinitis	8 (4,4)	12 (6,5)
Sinusitis	5 (2,7)	12 (6,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	112 (61,5)	106 (57,6)
Husten	48 (26,4)	66 (35,9)
Haemoptoe	30 (16,5)	24 (13,0)
Atmung anomal	14 (7,7)	9 (4,9)
Sputum vermehrt	25 (13,7)	23 (12,5)
Dyspnoe	17 (9,3)	14 (7,6)
Schmerzen im Oropharynx	11 (6,0)	10 (5,4)
Nasenverstopfung	11 (6,0)	25 (13,6)
Rhinorrhoe	10 (5,5)	5 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	77 (42,3)	66 (35,9)
Diarrhoe	24 (13,2)	13 (7,1)
Abdominalschmerz	23 (12,6)	12 (6,5)
Uebelkeit	14 (7,7)	11 (6,0)
Flatulenz	11 (6,0)	1 (0,5)
Obstipation	8 (4,4)	12 (6,5)
Schmerzen Oberbauch	5 (2,7)	10 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44 (24,2)	37 (20,1)
Ermuedung	17 (9,3)	19 (10,3)
Fieber	17 (9,3)	12 (6,5)
Untersuchungen	41 (22,5)	56 (30,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhoeht	13 (7,1)	10 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	45 (24,7)	35 (19,0)
Kopfschmerz	29 (15,9)	25 (13,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	23 (12,6)	20 (10,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (12,6)	25 (13,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	11 (6,0)	14 (7,6)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103) (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^c N = 182	Placebo ^c N = 184
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (8,2)	11 (6,0)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (6,0)	13 (7,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (5,5)	4 (2,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.
d. enthält auch den PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^c N = 182	Placebo ^c N = 184
Gesamtrate SUEs^d	33 (18,1)	49 (26,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (10,4)	44 (23,9)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	17 (9,3)	41 (22,3)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.
d. enthält auch den PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 28: Abbruch wegen UEs – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor / Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^b N = 182	Placebo ^b N = 184
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	6 (3,3)	4 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,5)	1 (0,5)
Haemoptoe	1 (0,5)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	0 (0)
Uebelkeit	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,5)	0 (0)
Thrombozytose	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	0 (0)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	1 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,5)	1 (0,5)
forciertes Expirationsvolumen erniedrigt	1 (0,5)	0 (0)
alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	0 (0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Myalgie	1 (0,5)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (0,5)
Nierenkrebs	0 (0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Bradyphrenie	0 (0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.		
IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104) (mehreseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^c N = 187	Placebo ^c N = 186
Gesamtrate UEs^d	177 (94,7)	181 (97,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	131 (70,1)	139 (74,7)
Infektioöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	65 (34,8)	95 (51,1)
Nasopharyngitis	22 (11,8)	20 (10,8)
Sinusitis	11 (5,9)	7 (3,8)
Infektion der oberen Atemwege	20 (10,7)	10 (5,4)
virale Infektion der oberen Atemwege	10 (5,3)	13 (7,0)
Grippe	11 (5,9)	4 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	113 (60,4)	135 (72,6)
Husten	56 (29,9)	82 (44,1)
Sputum vermehrt	29 (15,5)	47 (25,3)
Dyspnoe	31 (16,6)	15 (8,1)
Haemoptoe	20 (10,7)	26 (14,0)
Nasenverstopfung	13 (7,0)	19 (10,2)
Schmerzen im Oropharynx	13 (7,0)	20 (10,8)
Atmung anomal	18 (9,6)	13 (7,0)
Rhinorrhoe	11 (5,9)	10 (5,4)
Husten mit Auswurf	5 (2,7)	14 (7,5)
Sinus Sekretstauung	8 (4,3)	11 (5,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	80 (42,8)	76 (40,9)
Uebelkeit	32 (17,1)	17 (9,1)
Diarrhoe	21 (11,2)	18 (9,7)
Abdominalschmerz	10 (5,3)	20 (10,8)
Flatulenz	13 (7,0)	10 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	43 (23,0)	53 (28,5)
Kopfschmerz	29 (15,5)	33 (17,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42 (22,5)	48 (25,8)
Fieber	16 (8,6)	22 (11,8)
Ermüderung	17 (9,1)	10 (5,4)
Untersuchungen	43 (23,0)	38 (20,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	14 (7,5)	10 (5,4)
Lungenfunktion erniedrigt	3 (1,6)	14 (7,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	33 (17,6)	25 (13,4)
Ausschlag	18 (9,6)	5 (2,7)

Tabelle 29: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^c N = 187	Placebo ^c N = 186
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (17,1)	27 (14,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (9,6)	15 (8,1)
Appetit vermindert	12 (6,4)	5 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (10,7)	16 (8,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (5,3)	3 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (3,7)	12 (6,5)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.
d. enthält auch den PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 30: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^c N = 187	Placebo ^c N = 186
Gesamtrate SUEs^d	31 (16,6)	57 (30,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (13,9)	50 (26,9)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	24 (12,8)	48 (25,8)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.
d. enthält auch den PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 31: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^b N = 187	Placebo ^b N = 186
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	11 (5,9)	2 (1,1)
Untersuchungen	5 (2,7)	0 (0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhoeht	4 (2,1)	0 (0)
Lungenfunktion erniedrigt	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,1)	1 (0,5)
Haemoptoe	2 (1,1)	1 (0,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (1,1)	0 (0)
Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	2 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,5)	0 (0)
hepatische Enzephalopathie	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,5)	1 (0,5)
Ausschlag	1 (0,5)	0 (0)
Akne	0 (0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.		
IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI

Tabelle 32: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Morbidität							
FEV ₁ (absolute Veränderung) ^e							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	226	59,65 (14,69)	3,60 (7,17)	237	60,35 (15,65)	-1,47 (6,38)	4,79 [3,58; 6,00]; < 0,001 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	166	60,48 (14,29)	1,58 (7,60)	173	60,45 (13,22)	-0,67 (6,95)	2,41 [0,84; 3,97]; 0,003 ^g
VX12-809-104	173	60,59 (14,01)	2,53 (7,54)	177	60,37 (14,32)	-0,25 (7,10)	2,67 [1,13; 4,20]; < 0,001
Gesamt ^h							2,54 [1,45; 3,63]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
2,25 [0,62; 3,88]; 0,007 ^j							
FEV ₁ (relative Veränderung) ^e							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	226	59,65 (14,69)	6,58 (12,51)	237	60,35 (15,65)	-1,90 (11,14)	7,98 [5,89; 10,07]; < 0,001 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	166	60,48 (14,29)	3,18 (13,30)	173	60,45 (13,22)	-0,78 (11,78)	4,15 [1,48; 6,82]; 0,002 ^g
VX12-809-104	173	60,59 (14,01)	4,84 (13,03)	177	60,37 (14,32)	-0,04 (13,15)	4,70 [1,96; 7,44]; < 0,001 ^g
Gesamt ^h							4,42 [2,51; 6,32]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
3,56 [0,73; 6,39]; 0,014 ^j							

Tabelle 32: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrsseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	237	20,96 (2,95)	0,19 (0,82)	245	21,12 (2,88)	0,12 (0,70)	0,06 [-0,08; 0,19]; 0,413 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	176	21,68 (3,17)	0,29 (1,08)	184	21,03 (2,96)	0,19 (0,98)	0,14 [-0,07; 0,34]; 0,191 ^g
VX12-809-104	180	21,32 (2,89)	0,40 (0,88)	183	21,02 (2,89)	0,05 (0,95)	0,36 [0,17; 0,54]; < 0,001 ^g
Gesamt ^h							0,26 [0,12; 0,40]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							-0,21 [-0,40; -0,01]; 0,037 ⁱ
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung ^k)							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	76	-0,58 (0,95)	-0,06 (0,04)	74	-0,37 (0,83)	-0,02 (0,04)	-0,04 [-0,15; 0,07]; 0,471 ^l
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	58	-0,36 (0,81)	0,10 (0,37)	69	-0,59 (0,98)	0,04 (0,52)	0,08 [-0,06; 0,22]; 0,271 ^m
VX12-809-104	58	-0,33 (0,90)	0,15 (0,31)	53	-0,50 (0,89)	-0,05 (0,38)	0,22 [0,10; 0,35]; < 0,001 ^m
Gesamt ⁿ							0,16 [0,06; 0,25]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^o:							
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							-0,20 [-0,34; -0,05]; 0,007

Tabelle 32: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt-kategorie	TEZA/IVA + IVA ^a bzw. LUMA/IVA			Placebo ^a			Gruppenunterschied
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^c (SD)	
Endpunkt Vergleich Studie							MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patientinnen und Patienten basieren.</p> <p>c. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>d. MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>e. höhere Werte bedeuten eine bessere Lungenfunktion; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor</p> <p>f. MMRM-Modell: adjustiert nach Alter, Geschlecht, FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt und FEV₁ % zu Studienbeginn × Studienzeitpunkt als fixe Effekte.</p> <p>g. MMRM-Modell: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patientinnen und Patienten als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Geschlecht, Screening FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert)</p> <p>h. Modell mit festen Effekten</p> <p>i. indirekter Vergleich nach Bucher [35]</p> <p>j. eigene Berechnung; unter Annahme asymptotischer Normalverteilung</p> <p>k. nur für Patientinnen und Patienten < 20 Jahre</p> <p>l. MMRM-Modell: Geschlecht, Alter, BMI z-Score zu Studienbeginn, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, BMI z-Score Studienbeginn x Studienzeitpunkt als fixe Effekte.</p> <p>m. MMRM-Modell: BMI z-Score zu Studienbeginn, Alter, Screening FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert), Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt.</p> <p>n. eigene Berechnung aus Metaanalyse, Modell mit festem Effekt, inverse Varianz-Methode</p> <p>o. eigene Berechnung, indirekter Vergleich nach Bucher [35]</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LUMA: Lumacaftor; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor</p>							

Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Mukoviszidose e. V.	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?