

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

**Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
(plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahren,
F508del-Mutation, homozygot (AWG B)**

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	8
2.3 Endpunkte.....	14
2.3.1 Mortalität.....	14
2.3.2 Morbidität.....	15
2.3.3 Lebensqualität	21
2.3.4 Sicherheit.....	22
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	24
2.3.6 Statistische Methoden	25
2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	27
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	29
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	29
3.2 Mortalität	32
3.3 Morbidität	32
3.4 Lebensqualität.....	34
3.5 Sicherheit.....	36
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	40
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von IVA/TEZ/ELX plus IVA (AWG B)...	40
4.2 Design und Methodik der Studie	40
4.3 Mortalität	42
4.4 Morbidität	42
4.5 Lebensqualität.....	43
4.6 Sicherheit.....	44
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	45
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	46
Referenzen	48
Anhang	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	7
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie 103.....	8
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention der Studie 103.....	12
Tabelle 4:	Protokolländerungen	13
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	14
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 103.....	24
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der Studie 103.....	27
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 103	27
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben zur Studie 103.....	29
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie 103 (FAS)	30
Tabelle 11:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie 103 (Safety Set)	31
Tabelle 12:	Begleitmedikation bei mindestens 20 % der Studienpopulation; Studie 103 (FAS)	31
Tabelle 13:	Veränderung des BMI zu Woche 4; Studie 103 (FAS).....	32
Tabelle 14:	Anzahl Patientinnen und Patienten mit infektiösen pulmonalen Exazerbationen; Studie 103 (Safety Set)	32
Tabelle 15:	Absolute Veränderung in den Symptom-Domänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 103 (FAS).....	33
Tabelle 16:	Absolute Veränderung der Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 103 (FAS).....	34
Tabelle 17:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie 103 (Safety Set).....	37
Tabelle 18:	UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm; Studie 103 (Safety Set)	37
Tabelle 19:	SUE in mindestens einem Studienarm; Studie 103 (Safety Set)	38
Tabelle 20:	UE von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen; Studie 103 (Safety Set).....	38
Tabelle 21:	UE von besonderem Interesse: Hautausschlag; Studie 103 (Safety Set)	39
Tabelle 22:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse nach 4-wöchiger Behandlung der Studie 103.....	46
Tabelle 23:	Absolute Veränderung des FEV1% (FAS)	50
Tabelle 24:	Absolute Veränderung des Schweißchlorids (FAS)	50

Abkürzungsverzeichnis

ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
CF	Zystische Fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FEV1%	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Minimalfunktion
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEZ/IVA	Tezacaftor/Ivacaftor
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zu den Wirkstoffen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor in seiner Sitzung am 24. November 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 28. August 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) (Kaftrio®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung erfolgt gemäß Zulassungsstatus für folgende Indikation:

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

- heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation aufweisen (AWG A) oder
- homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (AWG B).

Es liegen somit zwei Anwendungsgebiete (AWG) für zwei Patientengruppen vor: CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Gen *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) sind und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (AWG A) oder die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (AWG B). Der pU reichte zu jedem AWG ein Dossier ein. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Studien und Ergebnisse für das AWG B dargestellt. Die Bewertung für das AWG A erfolgt in einem separaten Dokument.

Gemäß Fachinformation besteht die empfohlene Dosis aus zwei Tabletten (mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor) morgens und einer Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden. [21]

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff				
VX16-445-001	Ja	Nein	Nein	Abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, parallele Phase-I/II-Studie bei Personen mit CF im Alter von ≥ 18 Jahren. Die Studie untersuchte PK, PD, Wirksamkeit und Sicherheit der IVA/TEZ/ELX-Kombination. Im Interventionsarm wurde die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX mit einer Dosierung von 50, 100 oder 200 mg ELX qd verabreicht. In Teil E dieser Studie waren insgesamt 28 homozygote Patientinnen und Patienten eingeschlossen (IVA/TEZ/ELX = 21 und TEZ/IVA = 7), die Behandlungsdauer betrug 4 Wochen. Aufgrund der geringen Fallzahl ist nicht davon auszugehen, dass diese Studie Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern kann, die über die der Studie VX17-445-103 hinausgehen. Sie wird daher nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.
VX17-445-103 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	
VX17-445-105	Ja	Ja	Nein	Laufende, einarmige, multizentrische Phase-III-Rollover-Studie (Verlängerungsstudie der Studien VX17-445-102 und VX17-445-103). Die Therapie umfasst IVA/TEZ/ELX 150 / 100 / 200 mg, oral qd (morgens) plus IVA 150 mg (abends). Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen zwei Interimsanalysen der Verlängerungsstudie vor (IA1 und IA2). Die mediane Expositionsdauer in Studie VX17-445-105 beträgt für IA2 36,5 Wochen mit einer Spannweite von 1,4 bis 55,4 Wochen. Finale Ergebnisse liegen noch nicht vor. Während die Wirksamkeitseindpunkte nach Ursprungsstudie und somit nach AWG A und B getrennt dargestellt werden, findet sich dies nicht für die Sicherheitseindpunkte. Da somit die Studie VX17-445-105 für die bewertungsrelevante Population der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich (nicht vergleichende) Aussagen zur

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
				Wirksamkeit, aber nicht zur Sicherheit, zulässt und die unkontrollierten Daten eine sehr niedrige Aussagekraft besitzen, wird die Studie unter Berücksichtigung der vorliegenden randomisierten kontrollierten Daten nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.
VX18-445-109	Nein	Nein	Nein	Die Studie wurde am 24.07.2020 abgeschlossen; mit dem Dossier vom 26.08.2020 wurden keine Ergebnisse der Studie eingereicht.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; CF: Zystische Fibrose; ELX: Elexacaftor; EPAR: European Public Assessment Report; IA: Interimsanalyse; IVA: Ivacaftor; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; pU: pharmazeutischer Unternehmer; qd: einmal täglich; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Zur Nutzenbewertung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu IVA/TEZ/ELX
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie VX17-445-103 [22,23,24,25]
- Publikation zum Wirkstoff [7]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für IVA/TEZ/ELX basieren auf der Zulassungsstudie VX-17-445-103 (NCT03525548; nachfolgend als Studie 103 bezeichnet). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 103

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Die Studie 103 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zu TEZ/IVA in Kombination mit IVA in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CF im Alter von ≥ 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %) und Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre).

Charakteristikum	Beschreibung
	Die Studie umfasste folgende Studienperioden: • Screeningphase: 28 Tage (Tag -56 bis Tag -29) Die in dieser Phase erhobenen Screening-Bewertungen dienten der Überprüfung der Eignungskriterien sowie der Einholung der informierten Einwilligung und ggf. Zustimmung jedes Probanden. • Run-in-Phase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag -1) Die ebenfalls 28-tägige Run-in-Phase war darauf ausgerichtet eine verlässliche Baseline für die Behandlungsphase (TEZ/IVA) herzustellen. Die erste Open-label-Dosis TEZ/IVA wurde zur Visite an Tag -28 verabreicht, die letzte Open-label-Dosis TEZ/IVA abends an Tag -1 (1 Tag vor der Visite an Tag 1). An Tag -14 wurden Spirometrie und Schweißchlorid beurteilt. Die Bewertung der Spirometrie an Tag -14 wurde zur Stratifizierung der Randomisierung verwendet. Probanden, die die medikamentöse Behandlung während der Run-in-Phase vorzeitig abbrachen, wurden weder randomisiert noch nahmen sie an der Behandlungsphase teil. • Randomisierte Behandlungsperiode: 4 Wochen Der Behandlungszeitraum wurde randomisiert, doppelblind und kontrolliert durchgeführt (Tag 1 bis Woche 4). Die Randomisierung erfolgte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments während des Behandlungszeitraums und konnte entweder an Tag 1 oder an Tag -1 erfolgen. Studienteilnehmende, die die Behandlung mit dem Studienmedikament vorzeitig abbrachen, blieben vom Zeitpunkt des Abbruchs der Behandlung mit dem Studienmedikament bis zur letzten geplanten Studienvisite in der Studie und schlossen die Bewertungen für alle Studienvisiten ab. • Safety-Follow-up: 28 Tage Die Safety-Follow-up-Visite fand etwa 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments statt, wenn die Probanden die Dosierung des Studienmedikaments abgeschlossen hatten sowie für Studienteilnehmende, die die Dosierung des Studienmedikaments vorzeitig abbrachen. In die Verlängerungsstudie VX17-445-105 konnten Studienteilnehmende übergehen, die die Studienvisite zu Woche 4 abgeschlossen hatten und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Die Studie ist abgeschlossen.
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Jugendliche (≥ 12 Jahre) und Erwachsene mit CF, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. • Bestätigte CF-Diagnose, definiert als: Schweißchlorid ≥ 60 mmol/l mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchlorid-Tests während des Screenings). • FEV1% ≥ 40 und ≤ 90 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße (entsprechend der Gleichungen von Wang et al. oder Hankinson et al.) zum Zeitpunkt des Screenings. • Stabile CF-Erkrankung gemäß Beurteilung des ärztlichen Studienpersonals. • Bereitschaft, bis Woche 4 oder ggfs. bis zur Safety-Follow-up-Visite auf einem stabilen CF-Medikamenten-Regime zu bleiben. Ein stabiles Behandlungsschema war definiert als das aktuelle Behandlungsschema für CF, das die Probanden mindestens 28 Tage vor dem TEZ/IVA Run-in (Tag -28) befolgt haben. Die Probanden konnten während der Screening-Periode auf CFTR-Modulatoren verbleiben und direkt zum TEZ/IVA Run-in übergehen, ohne dass eine Auswaschphase notwendig war. Siehe auch Tabelle 3 zu Begleitmedikation. Wesentliche Ausschlusskriterien • Vorausgegangene Komorbiditäten, die nach Ermessen des ärztlichen Studienpersonals die Studienergebnisse beeinflussen können oder ein zusätzliches Risiko für Patientinnen und Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation bergen. Zum Beispiel:

Charakteristikum	Beschreibung
	- o Klinisch signifikante Leberzirrhose mit/ohne portaler Hypertension. - o Organ- oder hämatologische Transplantation. - o Alkohol- oder Drogenmissbrauch im vergangenen Jahr, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cannabis, Kokain und Opiate, nach Einschätzung des Studienpersonals. - o Krebs, mit Ausnahme von Plattenepithelkarzinom, Basalzell-Hautkrebs und Zervixkarzinom in situ im Stadium 0 (alle 3 mit keinem Rezidiv in den letzten 5 Jahren). • Abnormale Laborwerte beim Screening - o Hämoglobin < 10 g/dl - o AST, ALT, GGT oder ALP $\geq 3 \times$ ULN - o Bilirubin gesamt $\geq 2 \times$ ULN - o Abnorme Nierenfunktion, definiert als GFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² für Erwachsene und ≤ 45 ml/min/1,73 m² für Jugendliche. • Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion oder pulmonale Exazerbation oder Veränderungen in der Therapie (Antibiotika eingeschlossen) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Run-in-Phase. • Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus). • Vorliegen einer akuten Erkrankung, die nicht in Zusammenhang mit CF steht (z. B. Gastroenteritis) innerhalb der letzten 14 Tage vor Einnahme der ersten Dosis TEZ/IVA in der Run-in-Phase (Tag -28). • Anhaltende oder vorherige Teilnahme an einer Studie einer experimentellen Therapie innerhalb der letzten 28 Tage oder der fünffachen Halbwertszeit (je nachdem, welche Dauer länger ist) vor Screening. • Einnahme einer Medikation, die laut Protokollvorgaben unzulässig ist, während der definierten Zeit vor Einnahme der ersten Studienmedikation in der Run-in-Phase (vgl. Tabelle 3). • Schwangere oder stillende Frauen.
Intervention und Zahl der Patienten	Insgesamt wurden 108 Patientinnen und Patienten randomisiert; 107 bekamen mindestens einmal die Studienmedikation der Behandlungsphase. Randomisiert: 108 Patientinnen und Patienten • Interventionsgruppe (IVA/TEZ/ELX): N = 56 • Kontrollgruppe (TEZ/IVA): N = 52 Behandlung/Intervention erhalten: 107 Patientinnen/Patienten • Interventionsgruppe (IVA/TEZ/ELX): N = 55 • Kontrollgruppe (TEZ/IVA): N = 52
Ort und Zeitraum der Durchführung	Ort der Durchführung Die Studie wurde an 44 Zentren in 4 Ländern durchgeführt: Belgien, Niederlande, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika. Studienzeitraum • Einschluss erste/r Patient/in: 03.08.2018 • Einschluss letzte/r Patient/in: k. A. • Letzte Visite letzte/r Patient/in: 28.12.2018 Datenschnitt • Finaler Datenschnitt: k. A. • Datum des Studienberichts: 18.06.2019

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Absolute Veränderung des FEV1% in Woche 4 zu Baseline Sekundäre Endpunkte • Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration in Woche 4 zu Baseline • Veränderung der Punktzahl in der Domäne "Atmungssystem" des CFQ-R in Woche 4 zu Baseline Sicherheitsendpunkte • UE (darunter auch pulmonale Exazerbationen) • Klinische Laborwerte • EKG • Vitalzeichen • Pulsoximetrie Zusätzliche Endpunkte • Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R in Woche 4 zu Baseline - o Gewichtsprobleme - o Gastrointestinale Symptome • Absolute Veränderung im TSQM in Woche 4 zu Baseline (nur in der Gruppe der ≥ 12- bis ≤ 18-Jährigen) Andere Bewertungen Absolute Veränderung des BMI und des Gewichtes in Woche 4 zu Baseline
Subgruppenanalysen	A priori geplant für den primären Endpunkt: • Alter (≥ 12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • FEV1% bei Baseline (< 70 vs. ≥ 70 %) • Region (Europa (einschließlich Australien) vs. Nordamerika) • Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja vs. nein) • Vorangegangene Einnahme von Dornase alfa (ja vs. nein) • Vorangegangene Inhalation eines inhalativen Bronchodilatators (ja vs. nein) • Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (ja vs. nein) • Vorangegangene Inhalation von Kortikosteroiden (ja vs. nein) Im SAP (Version 3.0) vom 25.09.2018 werden zusätzlich folgende Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt aufgeführt: • Vorangegangene Einnahme von Azithromycin (ja vs. nein) • Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb der letzten zwei Jahre vor Screening (ja vs. nein)

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransaminase; CF: Zystische Fibrose; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; IVA: Ivacaftor; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; k. A.: keine Angabe; SAP: Statistischer Analyseplan; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Upper Limit of Normal.

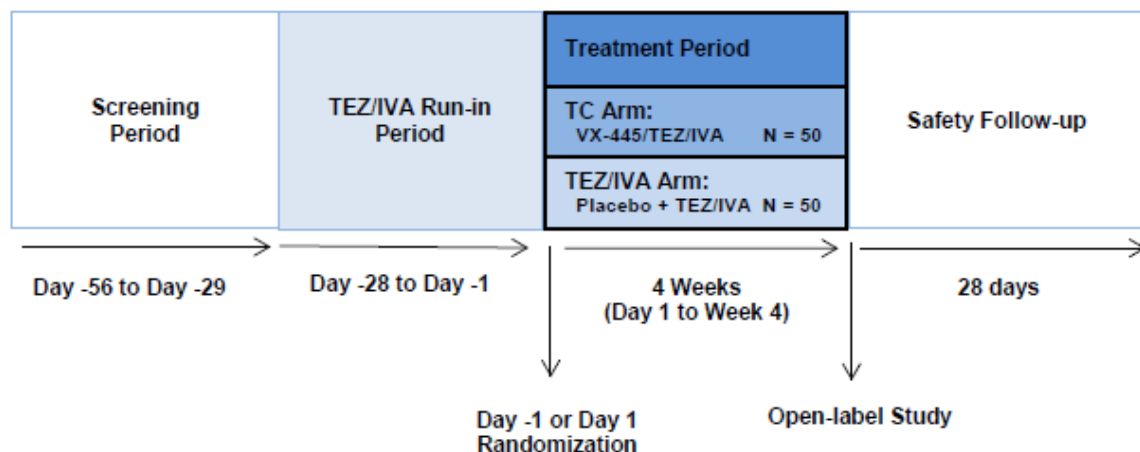


Abbildung 1: Studiendesign der Studie 103 [3]

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der Studie 103

IVA/TEZ/ELX	IVA/TEZ
<u>Dosierung:</u> Zweimalige Fixkombination IVA/TEZ/ELX mit je 75 / 50 / 100 mg, oral qd (morgens) plus IVA je 150 mg, oral qd im Abstand von 12 Stunden (abends) plus entsprechende Placebotabletten (TEZ/IVA ähnlich).	<u>Dosierung:</u> Einmalige Fixkombination TEZ/IVA 100 /150 mg, oral qd (morgens) plus IVA je 150 mg, oral qd im Abstand von 12 Stunden (abends) plus entsprechende Placebotabletten (IVA/TEZ/ELX ähnlich).
<u>Darreichungsform:</u> Filmtablette ¹⁾	<u>Darreichungsform:</u> Filmtablette ¹⁾
Es waren keine Dosis-Modifikationen aufgrund von Toxizität erlaubt aber die Behandlung durfte unterbrochen werden. Wenn nicht tolerierbare Toxizität auftrat, wurde eine Dosisunterbrechung zugelassen.	
Nicht erlaubte Begleitmedikation • Mäßige und starke CYP3A-Induktoren • Moderate und starke CYP3A-Inhibitoren (außer Ciprofloxacin) • Sensitive OATP1B1-Substrate • CFTR-Modulatoren	
Erlaubte Begleitmedikation Die Studie ermöglichte die Verabreichung des Studienmedikaments vor dem Hintergrund einer Standardtherapie. Stabile Medikations- und Supplementationsschemata für CF waren erlaubt, wenn sich zwischen 28 Tagen vor Tag 1 und dem Abschluss der Studienteilnahme keine Änderungen ergaben. Neue dauerhafte Therapien durften 28 Tage vor Beginn der Run-in-Phase (Tag -28) bis zum Abschluss der Studienteilnahme nicht mehr eingeleitet werden. Versuchspersonen, die Tobramycin oder andere dauerhafte inhalierte Antibiotika einnehmen, sollten während der gesamten Studie auf diesem Schema bleiben. Personen, die ein inhalatives Antibiotikum ein- oder absetzen sowie Personen, die zwischen zwei verschiedenen inhalativen Antibiotika wechseln, sollten das vorherige Schema beibehalten. Personen konnten Dosen von Prednison oder Prednisolon bis zu 10 mg/Tag dauerhaft oder bis zu 60 mg täglich über bis zu 5 Tage erhalten. Bronchodilatoren waren erlaubt, mussten jedoch vor der Spirometriebeurteilung ausgesetzt werden und zwar:	

IVA/TEZ/ELX	IVA/TEZ
• Kurzwirksame β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder Anticholinergikum (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung, • langwirksame Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung und • 1x tägliche langwirksame Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung.	

¹⁾ Die Interventionen wurden oral als äußerlich identische Filmtabletten verabreicht.

Abkürzungen: CF: Zystische Fibrose; CYP3A: Cytochrom P450 3A; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; IVA: Ivacaftor; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; OATP: Organic Anion Transporting Polypeptide; qd: einmal täglich; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Protokolländerungen

Das Originalprotokoll (Version 1.0) vom 1. Februar 2018 wurde zweimal geändert und es wurden zwei länderspezifische Amendements erstellt. Unter der Protokollversion 1.0 waren noch keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden.

Tabelle 4: Protokolländerungen

Protokollversion	Wesentliche Änderungen
Version 2.0 vom 13.04.2018	• Aktualisierung des Studienmedikations-Regimes, um IVA anstelle von VX-561 (deuteriertes Ivacaftor) aufzunehmen, Ergänzung von Dosis des Studienmedikaments sowie Stärke der Tabletten und aktualisierte Anleitung zur Berücksichtigung verpasster Dosen, um die q12h-Dosierung von IVA zu berücksichtigen. • Hinzufügen eines Begründungstexts zu klinischen Daten und Rationale zur Erklärung der ausgewählten Dosis und Studienpopulation. • Hinzufügen einer speziellen Anleitung für die Unterbrechung der Studienmedikation bei Hautausschlag und Klarstellung, dass keine Dosisänderungen aufgrund von Toxizität erlaubt sind. • Aktualisierter SAP für mehr Klarheit.
Version 3.0 vom 19.07.2018	• Entfernung von G6PD-Mangel und vorangegangene Hämolyse als Ausschlusskriterien. • Aktualisierung des Textes, um dem aktuellen Regulierungsstatus von Symdeko Rechnung zu tragen. • Klarstellung der Regeln für Probanden, deren CF-Erkrankung am Ende der Run-in-Phase nicht stabil war. • Aktualisierung der Regeln für die Unterbrechung und den Abbruch der Studienmedikation. • Aktualisierte Definitionen der TE-Periode für die Run-in-Phase und die Vorgängermedikationen.
Version 2.1 UK vom 09.08.2018	• Zusätzliche Hinweise zur gleichzeitigen Dosierung von IVA/TEZ/ELX mit P-gp- und CYP2C9-Substraten auf Grundlage der MHRA-Anforderung.
Version 3.1 UK vom 30.10.2018	• Alle in der globalen Version 3.0 angegebenen Änderungen.

Abkürzungen: CF: Zystische Fibrose; IVA: Ivacaftor; MHRA: Medicines & Healthcare products Regulatory Agency; P-gp: P-glycoprotein; q12h: alle 12 Stunden; SAP: Statistischer Analyseplan; TE: Treatment-Emergent.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Absolute Veränderung des FEV1% ²⁾³⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend
Body-Mass-Index		Ja	Ergänzend
Pulmonale Exazerbationen ⁴⁾		Ja	Ja
Absolute Veränderung des Schweißchlorids ³⁾		Ja	Ergänzend
Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R ⁵⁾		Ja	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R) ⁶⁾	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ⁷⁾

¹⁾ Im Rahmen der Kategorie Sicherheit erhoben, kein präspezifizierter Endpunkt.

²⁾ Primärer Endpunkt.

³⁾ Ergänzende Darstellung im Anhang.

⁴⁾ Wurde vom pU als UE von besonderem Interesse dargestellt.

⁵⁾ Die Symptomdomäne „Atmungssystem“ des CFQ-R wird ebenso wie die Domänen „Gewichtsprobleme“ und „Gastrointestinale Symptome“ in der Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet.

⁶⁾ Die Symptomdomänen „Gewichtsprobleme“ und „Gastrointestinale Symptome“ werden ebenso wie die Domäne „Atmungssystem“ in der Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet.

⁷⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Anzahl der Todesfälle bis Woche 4.

Auswertung

Auf Basis des Safety Set bis Woche 4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

Absolute Veränderung des FEV1%

Der Endpunkt „Absolute Veränderung des FEV1%“ wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Lungenfunktion wurde anhand des FEV1% (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent) beschrieben. Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens FEV1% erfolgte laut Studienprotokoll gemäß der Richtlinien der American Thoracic Society / European Respiratory Society [8]. Die spirometrischen Untersuchungen sollten vor Einnahme der Studienmedikation und vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als eine spirometrische Untersuchung bei Patientinnen und Patienten, die

- die Anwendung von kurzwirksamen β -Agonisten (z. B. Albuterol) oder Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und
- die Anwendung von langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und
- die Anwendung von einmal täglich langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten.

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

- Falls die spirometrische Untersuchung an Tag 1 der jeweiligen Behandlungsperiode vor Bronchodilatation stattfand, die Patientin / der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten die Anwendung ihrer/seiner Bronchodilatoren nicht ausgesetzt hat, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.
- Falls die Patientin / der Patient an Tag 1 der jeweiligen Behandlungsperiode die Anwendung ihrer/seiner Bronchodilatoren nicht ausgesetzt hat, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.
- Dokumentation, ob Spirometrie vor oder nach Bronchodilatation erhoben.

Die Erhebung dieses Endpunktes sollte jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, vor der Anwendung von Bronchodilatoren sowie möglichst zur gleichen Tageszeit bei jeder Visite erhoben werden.

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

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

Die Ermittlung der für Alter, Geschlecht und Größe standardisierten FEV1%-Werte (Normwerte) basierte auf der Hankinson-Gleichung [5] für Männer ≥ 18 Jahre bzw. Frauen ≥ 16 Jahre sowie auf der Wang-Gleichung [26] für 12- bis 17-jährige Jungen bzw. 12- bis 15-jährige Mädchen.

Erhebungszeitpunkte

Zu Screening, in der Run-in-Phase, zu Baseline, Tag 15, Woche 4, bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende und im 28-tägigen Safety-Follow-up.

Auswertung

Auf Basis des Full Analysis Set (FAS) bis Woche 4.

Bewertung

Die Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz

Der pU betrachtet die Veränderung der Lungenfunktion gemessen über FEV1% als patientenrelevant, da dieser das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege beschreibt. Zudem beschreibt der pU das FEV1% als Surrogatendpunkt für die Mortalität. Das FEV1% ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant sind die mit der Veränderung des FEV1% verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusammenfassend wird der Endpunkt „Absolute Veränderung des FEV1%“ (vom standardisierten Normalwert) als nicht patientenrelevant bewertet, da dieser spirometrische Parameter die von den Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik nicht direkt abbildet. Es liegen keine Daten vor, die die Validität des FEV1% als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte belegen. Da das FEV1% mit einer besonderen diagnostischen und prognostischen Bedeutung bei CF einhergeht, wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt.

Validität

Die Erhebung des FEV1% erfolgte anhand standardisierter Kriterien.

Body-Mass-Index (BMI)

In der vorliegenden Situation ergibt sich die Relevanz des BMI als Endpunkt nicht unmittelbar. Aufgrund der besonderen Bedeutung von Entwicklungsstörungen und gestörter Nährstoffaufnahme als typischen Anzeichen der CF wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Beschreibung des Ernährungsstatus der Patientinnen und Patienten wurde der BMI verwendet. Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte ohne Schuhe.

Der Body-Mass-Index wird anhand folgender Gleichung berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

Erhebungszeitpunkte

Zu Screening, in der Run-in-Phase, zu Baseline, Tag 15, Woche 4, bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende und im 28-tägigen Safety-Follow-up

Auswertung

Auf Basis des FAS bis Woche 4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Angaben, ob die Messungen in gleicher Bekleidung (Körpergewicht) und zu gleichen Tageszeiten (Körperlänge und -gewicht) durchgeführt wurden, konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Das Körpergewicht bzw. der BMI hat für die vorliegende Indikation eine große Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der CF gehören. Der pU untersucht das Körpergewicht in Form des BMI als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten. Zur Einschätzung der Relevanz des BMI verweist der pU auf eine Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die Publikation Sharma et al. (2001), in der der BMI als Endpunkt charakterisiert wird, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. [1,19] Die Untersuchung des Parameters folge zudem den aktuellen Richtlinien der European Medicines Agency (EMA) [8]. Daten, die zeigen, dass der BMI ein validierter Surrogatendpunkt für Mortalität oder Entwicklungsstörungen sei, legt der pU nicht vor. Zudem ist unklar, ob der BMI ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist.

Eine Normalisierung des Körpergewichts kann, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit charakteristischem krankheitsbedingtem Untergewicht, als patientenrelevant eingeschätzt werden. Ebenso kann die Verhinderung von krankheitsbedingtem Untergewicht bei normalgewichtigen Patientinnen und Patienten mit CF als patientenrelevant eingeschätzt werden. Da der BMI in beiden Behandlungsarmen sowohl zu Baseline als auch nach 4 Wochen im Normalbereich liegt, ergibt sich in der hier konkret vorliegenden Situation keine unmittelbare Relevanz. Aufgrund der Bedeutung von Entwicklungsstörungen und gestörter Nährstoffaufnahme als typischen Anzeichen der zystischen Fibrose wird der Endpunkt dennoch ergänzend dargestellt.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

Pulmonale Exazerbationen

Der Endpunkt „Pulmonale Exazerbationen“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll unter der Überschrift „Other Events Related to Outcome“ definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Anzeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhalativ oder oral) erforderlich machten:

- Veränderung des Sputums (Auswurf)
- Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)
- Verstärkter Husten
- Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)
- Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie
- Fieber > 38 °C
- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit
- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
- Abnahme der Lungenfunktion um 10 %
- Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung

In Modul 4 wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen als „Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse“ dargestellt.

Erhebungszeitpunkte

Kontinuierlich im Studienverlauf beginnend mit Einverständniserklärung bis zur Beendigung der Studienteilnahme.

Auswertung

Auf Basis des Safety Set.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Bei pulmonalen Exazerbationen handelt es sich um patientenrelevante Ereignisse.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

Absolute Veränderung des Schweißchlorids

Der Endpunkt „Absolute Veränderung des Schweißchlorids“ wird als nicht patientenrelevant eingeschätzt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben des rechten und linken Armes erfolgte mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Die gesammelten Proben wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor. Die Chloridkonzentration wurde in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt.

Erhebungszeitpunkte

Zu Screening, in der Run-in-Phase, Baseline, Tag 15, Woche 4, bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende.

Auswertung

Auf Basis des FAS bis Woche 4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz

Die „Absolute Veränderung des Schweißchlorids“ spiegelt die Veränderung eines Laborparameters wider, welcher keine unmittelbare für die Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Der Endpunkt ist ein Laborparameter und wird nicht als patientenrelevant betrachtet. Es erfolgt eine ergänzende Darstellung im Anhang, da die Schweißchloridkonzentration im vorliegenden Anwendungsgebiet die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegelt und eine besondere Bedeutung im Rahmen der Diagnosestellung einnimmt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R

Der Endpunkt „Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Der Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF. Das Instrument umfasst mehrere Versionen: eine Patientenversion für unterschiedliche Altersgruppen (6–11 Jahre, 12–13 Jahre und ≥ 14 Jahre) und eine Eltern-/Betreuerversion für die Altersgruppen ≤ 13 Jahre.

Folgende Fragenbogenversionen wurden in Studie 103 eingesetzt:

- Version für Jugendliche ab 14 Jahren oder Erwachsene (Selbsteinschätzung; 12 Domänen);
- Kinderversion bei Kindern, die zu Baseline zwischen 12 und 13 Jahren alt waren (Selbsteinschätzung; 8 Domänen);
- Eltern- bzw. Betreuerversion bei Kindern, die zu Baseline zwischen 12 und 13 Jahren alt waren (Fremdeinschätzung; 11 Domänen).

Das Instrument besteht bei Jugendlichen (≥ 14 Jahre) und Erwachsenen aus 3 Domänen zur Symptomatik („Atmungssystem“, „Gastrointestinale Symptome“, „Gewichtsprobleme“); bei Kindern ab 12 bis 13 Jahre ist die Domäne „Gewichtsprobleme“ nicht Bestandteil des Fragebogens. Zudem enthält der CRQ-R für Jugendliche und Erwachsene 9 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliches Wohlbefinden“, „Gefühlslage“, „Vitalität“, „Soziale Einschränkungen“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“); bei Kindern ab 12 bis 13 Jahre sind die Domänen „Vitalität“, „Rollenfunktion“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ nicht enthalten.

Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der letzten zwei Wochen. Die Ausprägung wird auf einer vierstufigen Skala erfasst. Für jede Domäne ist jeweils ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. geringeren Symptomatik.

Die Fragebögen des CFQ-R sollten zu Beginn jeder Studienvisite beantwortet werden.

Erhebungszeitpunkte

Zu Screening, Baseline, Tag 15, Woche 4, bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende und im 28-tägigen Safety-Follow-up.

Auswertung

Auf Basis des FAS bis Woche 4.

Für die Auswertung der Selbsteinschätzung wurden die Ergebnisse der CFQ-R-Versionen für Kinder und Jugendliche/Erwachsene gepoolt. Der pU präsentierte nachfolgende Analysen:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R von Baseline zum Mittelwert zu Woche 4.
- Veränderung der Punktzahl der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R von Baseline zum Mittelwert zu Woche 4.
- Responderanalysen zu Woche 4 für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Response = Verbesserung um mindestens 4 Punkte).

Der pU hat für die kontinuierlichen Auswertungen Hedges' g berechnet, um die klinische Relevanz der Veränderungen einschätzen zu können.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Der CFQ-R musste bei den jeweiligen Visiten vor jeder anderen anstehenden Untersuchung ausgefüllt werden.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Der pU führt aus, dass es sich bei dem verwendeten Fragebogen um ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit CF handelt, das häufig in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt wird. Der pU verweist auf verschiedene Publikationen zu diesem Instrument [2,4,6,10,11,13,14,15,16,17,18,20].

Der Einschätzung des pU bezüglich Validität des CFQ-R kann gefolgt werden. Der CFQ-R weist eine gute Reliabilität auf (Cronbach's α : 0,60–0,94, [Ausnahme „Therapiebelastung“ bei Kindern 0,44]; Test-Retest: $r = 0,45$ –0,90) [9,12]. Die konvergente und diskriminante Validität wurde anhand des SF-36 nachgewiesen [12]. Die Kinderversion und die Elternversion des Fragebogens wurde auch für Patientinnen und Patienten in Deutschland validiert [17]. Zusammenfassend wird der Endpunkt als valide bewertet.

Schwellenwert / Minimal Important Difference (MID)

Die Responderschwelle von 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R stützt sich auf eine Studie von Quittner et al. [25], bei der anhand einer ankerbasierten Methode und zwei verteilungsbasierten Methoden (0,5 Standardabweichung (SD) und 1 Standard Error of the Measurement (SEM)) die MID in zwei CF-Populationen untersucht wurde. Als Anker wurde dabei ein globaler Rating of Change Questionnaire (GRCQ) verwendet.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R legt der pU zusätzlich Responderanalysen vor. Eine Zunahme (Verbesserung) von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ betrachtet der pU als minimale klinisch relevante Differenz (Quittner 2009) [22]. Für die nicht-respiratorischen Domänen liegen keine Informationen zur MID vor. Eine Responderanalyse liegt nur für eine der 12 Domänen des CFQ-R vor. Dagegen liegen für alle Domänen Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen vor, die als primäre Analysen für alle Domänen des CFQ-R im Studienprotokoll vorgesehen waren. Diese Analysen ermöglichen eine konsistente Auswertung aller Domänen des CFQ-R und damit eine sinnvolle Interpretation des validierten Instruments unter Berücksichtigung von Verbesserung als auch Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei potentiell progredientem Verlauf der Erkrankung. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher abweichend vom pU für alle Domänen des CFQ-R nur die Analysen mittels MMRM (Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte) betrachtet.

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

2.3.3 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik in der Indikation CF. Wie bereits für die Symptomatik beschrieben, wurde in Studie 103 das Instrument CFQ-R verwendet. Für Jugendliche und Erwachsene ab ≥ 14 Jahre messen 9 Domänen des Fragebogens Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliches

Wohlbefinden“, „Gefühlslage“, „Vitalität“, „Soziale Einschränkungen“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“); in den Fragebogenversionen für Kinder ab 12 bis 13 Jahre sind die Domänen „Vitalität“, „Rollenfunktion“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ nicht enthalten.

Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren füllten die Kinderversion des Fragebogens aus. Für weitere Ausführungen zur Operationalisierung (u. a. Erhebungszeitpunkte, Auswertung) siehe Endpunkt „Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Für weitere Ausführungen zur Validität siehe Endpunkt „Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R“.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als unerwünschtes Ereignis (UE) war jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Patientin oder einem Patienten während der Studie definiert; das Ereignis musste dazu nicht in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Dazu gehörte jedes neu eintretende Ereignis oder jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung (z. B. Erhöhung ihrer Schwere oder Häufigkeit) nach der Unterzeichnung des Einverständnisformulars. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 22.0; nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert.

Die im Studienbericht dargestellten Sicherheitsanalysen beziehen sich auf die Treatment-Emergent-Periode und umfassen die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zur Safety-Follow-up-Visite oder bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments für Personen ohne Safety-Follow-up-Visite oder bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie für Personen, die an dieser Studie teilnahmen, je nachdem, was zuerst eintrat.

UE von besonderem Interesse

Im SAP wurden UE von besonderem Interesse gemäß MedDRA Preferred Terms (Version 22.0) kodiert und wie folgt definiert:

- Erhöhte Transaminasenwerte
Preferred Terms: Alanin-Aminotransferase abnormal, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase abnormal, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Transaminasen anormal, Transaminasen erhöht, Leberfunktionstest anormal, Leberfunktionstest erhöht, Hypertransaminämie, Hepatisches Enzym abnormal, Hepatisches Enzym erhöht.
- Hautausschlag
Preferred Terms: Ausschlag, Ausschlag erythematös, Ausschlag makulär, Ausschlag makulopapulär, Ausschlag makulovesikulär, Ausschlag vesikulär, Ausschlag pruritisches, Ausschlag follikulär, Ausschlag pustulös, Ausschlag generalisiert, knochenförmiger Ausschlag, Drogen-eruption, fixierte Eruption, generalisiertes Erythem, Urtikaria, Urtikaria populär, Urticaria vesiculosa, Ausschlag morbilliform, Ausschlag populär, Ausschlag papulosquamous, Ausschlag rubelliform, Ausschlag scarlatiniform, Drogen-Überempfindlichkeit, Typ IV-Überempfindlichkeitsreaktion, Dermatitis, Dermatitis atopisch, Epidermolyse, Hauttoxizität, Dermatitis allergisch, Dermatitis exfoliativ, Dermatitis exfoliativ generalisiert, Erythema multiforme, exfoliativer Ausschlag, mukokutaner Ausschlag, akute generalisierte exanthematöse Pustulosis, kutane Vaskulitis, Urtikaria-Vaskulitis, Dermatitis bullös, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Epidermische Nekrose, Okulomukokutanes Syndrom, Hautabschilferung, Hautnekrose, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermische Nekrolyse, Toxischer Hautausschlag, Periorale Dermatitis, Vaskulitischer Hautausschlag.

Schweregrad von UE

Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfpersonals anhand der Kriterien der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Als SUE ist jedes UE definiert, das:

- eine unmittelbar lebensbedrohliche Situation,
- eine stationäre Krankenhausaufnahme,
- eine Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts,
- bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität,
- eine kongenitale Anomalie / einen Geburtsfehler,
- ein klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) oder
- Tod

zur Folge hat.

Für das Dossier wurden die UE wie folgt ausgewertet:

- Gesamtrate an UE
- Gesamtrate an UE Grad ≥ 3 oder 4
- Gesamtrate an SUE
- Gesamtrate an UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse

Erhebungszeitpunkt

Kontinuierlich im Studienverlauf von der Einverständniserklärung bis zum Studienende.

Auswertung

Auf Basis des Safety Set.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass ein Teil der berichteten UE charakteristische Krankheitssymptome der CF umfasst.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 103

Studienvisite / Endpunkte	Screening	Ru-in-Phase ¹⁾	Tag 1 (Baseline)	Tag 15 (± 3 Tage)	Woche 4 (± 5 Tage)	ETT	Follow-up ²⁾
Todesfälle ³⁾		Erfassung im Rahmen der Sicherheit					
Absolute Veränderung des FEV1%	x	x	x	x	x	x	x
Body-Mass-Index	x	x	x	x	x	x	x
Pulmonale Exazerbationen	Kontinuierliche Erhebung beginnend mit Einverständniserklärung bis zur Beendigung der Studienteilnahme						
Absolute Veränderung des Schweißchlorids	x	x	x	x	x	x	
Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R	x		x	x	x	x	x
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	x		x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	Kontinuierliche Erhebung beginnend mit Einverständniserklärung bis zur Beendigung der Studienteilnahme						

¹⁾ Von Tag -28 bis Tag -1.

²⁾ Bis 28 (± 7) Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Im Rahmen der Kategorie Sicherheit erhoben, kein präspezifizierter Endpunkt.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; ETT: Early Termination of Treatment (Vorzeitiger Abbruch); FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent.

2.3.6 Statistische Methoden

In Studie 103 wurde die Überlegenheit von IVA/TEZ/ELX plus Ivacaftor (IVA) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) bei Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren untersucht, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen.

Studienpopulationen

Insgesamt wurden drei Analysepopulationen definiert. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden im Full Analysis Set durchgeführt, die der Sicherheitsendpunkte im Safety Set.

All Subjects Set (N = 113): Alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden oder ≥ 1 Dosis der Studienmedikation (für die Run-in-Phase ist hiermit TEZ/IVA gemeint) erhielten. Das All Subjects Set bezieht sich laut Studienbericht auf die Personen, die in an der Run-in-Phase teilnahmen und wird damit auch als Safety Set für die Run-in-Phase (mit TEZ/IVA) bezeichnet. Insgesamt 6 Personen (5,3 %) brachen die Behandlung in dieser Phase ab, davon 5 aufgrund von UE und eine verweigerte aus anderen Gründen die weitere Dosierung. Insgesamt brachen 6 Personen die gesamte Studie ab, davon 4 aufgrund eines UE und 2 aus anderen Gründen.

Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (IVA/TEZ/ELX: N = 55; TEZ/IVA: N = 52;).

Safety Set: Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation (IVA/TEZ/ELX: N = 55; TEZ/IVA: N = 52). Das Safety Set wird für alle Sicherheitsanalysen verwendet, bei denen die Probanden entsprechend der Behandlung, die sie erhalten haben, analysiert werden, sofern nicht anders angegeben.

Statistische Hypothesen und Teststrategie

Es wurde die Nullhypothese für den primären Endpunkt getestet:

H_0 : die absolute Veränderung des FEV1% von Baseline gegenüber Woche 4 ist in beiden Studienarmen identisch.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt „Absolute Veränderung des FEV1%“ von Baseline zu Woche 4 wurde unter Verwendung eines MMRM mit Veränderung gegenüber Baseline zu Tag 15 und Woche 4 als abhängige Variablen analysiert. Das Modell umfasste Behandlungsgruppe, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte mit kontinuierlichem FEV1%-Ausgangswert und Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) als Kovariaten.

Das primäre Ergebnis des Modells ist die geschätzte Behandlungsdifferenz in Woche 4. Es wird der adjustierte Mittelwert mit einem 2-seitigen 95%igen Konfidenzintervall (KI) und einem 2-seitigen p-Wert angegeben. Darüber hinaus wird auch der aus dem Modell ermittelte Behandlungsunterschied bei jedem Post-Baseline-Besuch angegeben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Sekundäre Endpunkte

Der Endpunkt der absoluten Veränderungen in den CFQ-R-Domänen wurde analog der Analyse zum primären Endpunkt mittels MMRM ausgewertet mit Daten aus den Visiten an Tag 15 und Woche 4.

Für die Endpunkte „Absolute Veränderung des Schweißchlorids“ gegenüber Baseline in Woche 4, „Absolute Veränderung des CFQ-R-Scores im respiratorischen Bereich gegenüber Baseline in Woche 4“ sowie „Absolute Veränderung der CFQ-R-Ergebnisse im nicht-respiratorischen Bereich gegenüber Baseline in Woche 4“ werden analog der Analyse zum primären Endpunkt MMRM berechnet mit Daten aus den Visiten an Tag 15 und Woche 4.

Für die Berechnung der absoluten Veränderung des BMI wurden ebenfalls analog der Analyse zum primären Endpunkt MMRM berechnet mit Daten aus den Visiten an Tag 15 und Woche 4.

Sicherheitsendpunkte

Die Sicherheitsendpunkte wurden im Safety Set erhoben.

Für die UE wurden folgende Subgruppen präspezifiziert:

- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)
- FEV1% bei Baseline (< 70 vs. ≥ 70 %)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Europa (einschließlich Australien) vs. Nordamerika)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Hautausschlag“ waren die folgenden Subgruppen präspezifiziert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Frauen mit begleitender Hormontherapie (ja vs. nein)

Subgruppenanalysen

Subgruppenergebnisse wurden in Modul 4 dargestellt, sofern ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: $p < 0,05$) vorlag. Darüber hinaus erfolgte die Ergebnisdarstellung, sofern jede Subgruppe mindestens 10 Studienteilnehmende umfasste bzw. bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten.

2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie 103

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandler/Behandlerin	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Studie 103	Unklar ¹⁾²⁾³⁾	Ja ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Randomisierungs-Codes wurden von einem externen Anbieter erstellt. Das Verfahren zur Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben. Die Charakteristika der Studienteilnehmenden zu Baseline sind weitestgehend gleichmäßig über die Behandlungsarme verteilt.

²⁾ Die Randomisierung erfolgte vor der ersten Dosis der Studienmedikation und konnte entweder an Tag 1 oder Tag -1 erfolgen.

³⁾ Stratifizierung nach Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %) und Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre).

⁴⁾ Die Zuteilung zu den Gruppen basierte auf einem Interactive Web Response System.

⁵⁾ Studienteilnehmende sowie Studienpersonal waren während der Studie verblindet. Die Verblindung der Intervention wurde durch identisches Aussehen und identische Verabreichung der Tabletten im Interventions- und Kontrollarm gewährleistet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden Informationen bezüglich der spirometrischen Untersuchungen und des Schweißchlorids nicht an die Studienteilnehmenden weitergegeben

Abkürzungen: FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 103

Endpunkt	Verblindung adäquat ¹⁾	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Todesfälle	Ja	Ja ²⁾	Nein	Nein	Niedrig
Morbidität					
Absolute Veränderung des FEV1% ³⁾⁴⁾	Ja	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Niedrig
Body-Mass-Index	Ja	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Niedrig
Pulmonale Exazerbationen	Ja	Ja ²⁾	Nein	Nein	Niedrig
Absolute Veränderung des Schweißchlorids ⁴⁾	Ja	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Niedrig
Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R	Ja	Ja ⁵⁾	Unklar ⁶⁾	Nein	Niedrig

Endpunkt	Verblindung adäquat ¹⁾	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	Ja	Ja ⁵⁾	Unklar ⁶⁾	Nein	Niedrig
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja ²⁾	Nein	Ja ⁷⁾	Unklar

¹⁾ Patientinnen und Patienten sowie das Studienpersonal waren während der Studie verblindet. Das Studienteam des pU hatte während der Studie keinen Zugang zu den Spirometrie- und Schweißchlorid-Daten, die eine Entblindung ermöglicht hätten.

²⁾ Analyse anhand des Safety Set, d. h. alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Primärer Endpunkt.

⁴⁾ Ergänzend dargestellter Endpunkt.

⁵⁾ Analyse anhand der FAS, d. h. alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

⁶⁾ Für Studienteilnehmende im Alter von 12 bis 13 Jahren füllten zusätzlich Eltern oder Betreuungspersonen einen Fragebogen zur Fremdeinschätzung aus. Es ist unklar, wie groß diese Gruppe ist und damit die Analysepopulation bildet. Im Studienbericht werden die Ergebnisse dieser Fragebogenversion nicht berichtet.

⁷⁾ Ereignisse, die der Grunderkrankung zuzuordnen sind, gingen in die Erfassung der UE mit ein.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; ITT: Intention to Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Im folgenden Kapitel wird die Charakterisierung der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe IVA/TEZ/ELX plus Ivacaftor und der Kontrollgruppe (TEZ/IVA plus IVA) sowie die Ergebnisse der Studie 103 dargestellt.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Nach dem Screening wurden 113 Personen in die Run-in-Phase der Studie aufgenommen (All Subjects Set, s. o.). 6 Probanden brachen in dieser Phase die Studie ab, davon 4 aufgrund von UE und 2 aus anderen Gründen. Am Ende der Run-in-Phase wurden insgesamt 108 Studienteilnehmende in die Studie 103 randomisiert. Die Wirksamkeitsanalysen wurden anhand des FAS durchgeführt, mit 52 Studienteilnehmenden im Kontroll- und 55 im IVA/TEZ/ELX-Arm.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben zur Studie 103

Studie 103	IVA/TEZ/ELX n (%)	TEZ/IVA n (%)
Randomisiert	56 (100)	52 (100)
Full Analysis Set ¹⁾	55 (98,2)	52 (100)
Safety Set ²⁾	55 (98,2)	52 (100)
Behandlung beendet / Studie beendet ³⁾	55 (98,2)	52 (100)
Übergang in Extensionsstudie 105		
Ja	55 (98,2)	52 (100)
Nein	0	0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	0	0
Behandlungsdauer ⁴⁾ (Wochen)		
Median (min; max)	4,0 (3,3; 4,9)	4,0 (3,1; 4,7)
Nach Intervall		
≤ 2 Wochen	0	0
> 2 bis ≤ 4 Wochen	36 (65,5)	35 (67,3)
> 4 Wochen	19 (34,5)	17 (32,7)
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

²⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

³⁾ Teilnehmende, die die Visite der Woche 4 abschlossen und entweder die Visite des Safety-Follow-up erhielten oder innerhalb von 28 Tagen in die offene Studie übergingen.

⁴⁾ Die Angaben zur Behandlungsdauer beziehen sich auf das Safety Set.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; k. A.: keine Angabe; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Die Probanden wurden an 44 Zentren in Nordamerika und Europa rekrutiert. Insgesamt wurden 62,6% der Probanden in Nordamerika rekrutiert.

Die Probanden in dieser Studie waren überwiegend Kaukasier. Ungefähr die Hälfte der Probanden war männlich (44,9 %) und das Durchschnittsalter lag bei 28,4 Jahren, wobei 28 % der Probanden Jugendliche ≥ 12 bis < 18 Jahre alt waren. Der mittlere Ausgangswert des BMI betrug 21,81.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie 103 (FAS)¹⁾

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55	TEZ/IVA N = 52
Alter zu Baseline (Jahre) Mittelwert (SD) Median (min; max)	28,8 (11,5) 27,4 (12,7; 54,1)	27,9 (10,8) 27,6 (12,4; 60,5)
Altersgruppe zur Screeningvisite (Jahre), n (%) >12 bis ≤ 18 ≥ 18	16 (29,1) 39 (70,9)	14 (26,9) 38 (73,1)
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	24 (43,6) 31 (56,4)	24 (46,2) 28 (53,8)
Abstammung (genetisch), n (%) kaukasisch/weiß nicht erhoben	54 (98,2) 1 (1,8)	52 (100) 0
Region, n (%) Nordamerika Europa	34 (61,8) 21 (38,2)	33 (63,5) 19 (36,5)
BMI, (kg/m²) Mittelwert (SD) Median (min; max)	21,75 (3,19) 21,35 (16,00; 28,44)	21,88 (4,12) 20,75 (15,61; 34,60)
FEV1% zu Baseline Mittelwert (SD) Median (min; max)	61,6 (15,4) 61,0 (35,0; 87,4)	60,2 (14,4) 58,4 (35,0; 89,0)
FEV1%-Klassen zu Baseline, n (%) < 40 ≥ 40 bis < 70 ≥ 70 bis ≤ 90 > 90	6 (10,9) 31 (56,4) 18 (32,7) 0	4 (7,7) 34 (65,4) 14 (26,9) 0
FEV1% zur Visite nach 14 Tagen, n (%) < 70 ≥ 70	37 (67,3) 18 (32,7)	36 (69,2) 16 (30,8)
Vorherige Verwendung folgender Medikamente²⁾, n (%) Dornase alfa Azithromycin Inhalative Antibiotika Inhalat. Bronchodilatoren Inhalation hypertoner Kochsalzlösung Inhalative Kortikosteroide	51 (92,7) 33 (60,0) 35 (63,6) 54 (98,2) 38 (69,1) 36 (65,5)	48 (92,3) 25 (48,1) 28 (53,8) 47 (90,4) 41 (78,8) 28 (53,8)
Pseudomonas-aeruginosa-Status³⁾, n (%) positiv negativ	39 (70,9) 16 (29,1)	31 (59,6) 21 (40,4)

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

²⁾ Beinhaltet Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht wurden.

³⁾ Innerhalb 2 Jahre vor Screening.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; SD: Standardabweichung; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Die Mehrheit der Probanden hatte zuvor Bronchodilatoren, Dornase alfa, hypertone Kochsalzlösung, Kortikosteroide, Antibiotika und/oder Azithromycin inhaliert.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie 103 (Safety Set)¹⁾

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55	TEZ/IVA N = 52
<i>Dauer der Exposition, Wochen</i>		
Mittelwert (SD)	4,0 (0,37)	3,9 (0,42)
Median (min; max)	4,0 (3,3; 4,9)	4,0 (3,1; 4,7)
<i>Dosisanpassungen, n (%)</i>		
Unterbrechung	k. A.	k. A.
Erhöhung	k. A.	k. A.
Reduktion	k. A.	k. A.
<i>Durchschnittliche Dosis (mg/Tag)</i>		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Keiner der Probanden brach die Studienbehandlung während der Behandlungszeit ab.

Begleitmedikation

Während des Behandlungszeitraums war die Mehrzahl der häufigsten Begleitmedikamente zur Behandlung der zystischen Fibrose angezeigt.

Tabelle 12: Begleitmedikation bei mindestens 20 % der Studienpopulation; Studie 103 (FAS)¹⁾

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55 n (%)	TEZ/IVA N = 52 n (%)
Dornase alfa	51 (92,7)	48 (92,3)
Natriumchlorid	41 (74,5)	43 (82,7)
Pankreatin	37 (67,3)	33 (63,5)
Salbutamol	36 (65,5)	31 (59,6)
Azithromycin	32 (58,2)	24 (46,2)
Colecalciferol	20 (36,4)	19 (36,5)
Fluticasone-propionat	16 (29,1)	18 (34,6)
Tobramycin	15 (27,3)	17 (32,7)
Pancrelipase	15 (27,3)	16 (30,8)
Aztreonam-Lysin	12 (21,8)	13 (25,0)
Omeprazol	10 (18,2)	15 (28,8)
Ursodeoxycholsäure	15 (27,3)	10 (19,2)
Fluticasonpropionat; Salmeterol-Xinafoat	14 (25,5)	9 (17,3)

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; IVA/TEZELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor,

3.2 Mortalität

Mortalität wurde in Studie 103 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Während der Studienlaufzeit traten keine Todesfälle auf.

3.3 Morbidität

Body-Mass-Index

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Body-Mass-Index“ sind in Tabelle 13 ergänzend dargestellt.

Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX führte zu einem Anstieg des BMI in Woche 4 gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu TEZ/IVA, mit einer Mittelwertdifferenz von 0,6 (95%-KI: [0,41; 0,79]; $p < 0,0001$).

Tabelle 13: Veränderung des BMI zu Woche 4; Studie 103 (FAS)¹⁾

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55	TEZ/IVA N = 52
Baseline ²⁾ , n	55	52
Mittelwert (SD)	21,75 (3,19)	21,88 (4,12)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n	55	52
LS Mittelwert (SE)	0,53 (0,07)	-0,07 (0,07)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,60 [0,41; 0,79]; $< 0,0001$	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

²⁾ Definiert als die jüngste nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsperiode.

³⁾ LS Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet; adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen werden in Modul 4 als „UE von besonderem Interesse“ adressiert.

Im Studienbericht finden sich allerdings unter den „UE von besonderem Interesse“ lediglich die Aspekte „Erhöhte Transaminasen“ und „Hautausschlag“. Daten zur Häufigkeit infektiöser pulmonaler Exazerbationen lassen sich einer Tabelle zu den UE entnehmen, die bei ≥ 5 % der Probanden auftraten (die Angaben zum Effektschätzer stammen aus Modul 4).

Tabelle 14: Anzahl Patientinnen und Patienten mit infektiösen pulmonalen Exazerbationen; Studie 103 (Safety Set)¹⁾

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55 n (%)	TEZ/IVA N = 52 n (%)	RR ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem Ereignis	1 (1,8)	6 (11,5)	0,16 [0,02; 1,26]; 0,082

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

²⁾ Darstellung in Modul 4 ohne Angabe zur genauen Berechnung von RR und p-Wert.

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Die Ereignisrate der infektiösen pulmonalen Exazerbationen ist im Vergleichsarm unter TEZ/IVA mit 11,5 % um ca. 10 Prozentpunkte höher als im IVA/TEZ/ELX-Arm. Dieser beobachtete Unterschied ist für das relative Risiko nicht statistisch signifikant. Allerdings ist dieser Effekt aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen und der fehlenden Darstellung, ob zur Berechnung die für die Randomisierung relevanten Stratifizierungsfaktoren zugrunde gelegt wurden, ohnehin wenig aussagekräftig.

Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R

Selbsteinschätzung

Die Ergebnisse aus den Symptomdomänen des CFQ-R (basierend auf der Selbsteinschätzung) werden zusammengefasst anhand der Fragebogenversion für Jugendliche und Erwachsene und der Kinderversion dargestellt. Die Fragebogenrücklaufquote lag für die Domänen „Atmungssystem“ und „Gastrointestinale Symptome“ bei 100 %; die geringere Fallzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ kann dadurch bedingt sein, dass diese Domänen nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten sind.

Es konnte ein statistisch signifikanter und gemäß Hedges' g klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten IVA/TEZ/ELX in der Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ beobachtet werden. Für die Domäne „Gewichtsprobleme“ (nur in der Fragebogenversion für Jugendliche und Erwachsene enthalten) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter aber gemäß Hedges' g klinisch nicht relevanter Vorteil für IVA/TEZ/ELX. In der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Tabelle 15: Absolute Veränderung in den Symptom-Domänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 103 (FAS)¹⁾

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55	TEZ/IVA N = 52
Domäne „Atmungssystem“ ⁽²⁾		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	55 70,6 (16,2)	52 72,6 (17,9)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	55 16,0 (2,0)	52 -1,4 (2,0)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	17,4 [11,8; 23,0]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	1,19 [0,78; 1,60]	
Domäne „Gewichtsprobleme“ ⁽²⁾⁵⁾⁶⁾		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	49 78,2 (33,0)	44 81,8 (28,3)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	49 7,5 (2,9)	44 -5,1 (3,2)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	12,5 [4,1; 20,9]; 0,0041	
Hedges' g [95%-KI]	0,60 [0,18; 1,02]	

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55	TEZ/IVA N = 52
Domäne „Gastrointestinale Symptome“⁽²⁾⁵⁾		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	55 83,0 (18,5)	52 80,3 (22,7)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	55 1,1 (2,1)	52 0,2 (2,2)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,9 [-5,1; 6,9]; 0,7634	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

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

³⁾ Definiert als die jüngste nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsperiode.

⁴⁾ LS Mittelwertdifferenz basierend auf einem MMRM; adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

⁵⁾ Gepoolte Version „Kinder von 12 bis 13 Jahren“ und „Jugendliche und Erwachsene“.

⁶⁾ Nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Subgruppenanalysen

Für die Domäne „Atmungssystem“ lag für den Faktor Geschlecht ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p = 0,038$).

3.4 Lebensqualität

Die Veränderungen der Lebensqualität, beurteilt anhand der selbstberichteten Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R, sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Fragebogenrücklaufquote lag bei 100 %; die geringere Fallzahl in den Domänen „Vitalität“, „Rollenfunktion“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ kann dadurch bedingt sein, dass diese Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten ist.

Für die 6 Domänen „Körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Soziale Einschränkungen“, „Essstörungen“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Klinische Relevanz (beurteilt über Hedges' g) liegt darüber hinaus für die 3 Domänen „Körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ vor.

Tabelle 16: Absolute Veränderung der Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R¹⁾ (Selbsteinschätzung); Studie 103 (FAS)²⁾

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55	TEZ/IVA N = 52
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	55 75,2 (24,0)	52 76,3 (24,5)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	55 9,9 (1,9)	52 -1,9 (1,9)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	11,8 [6,5; 17,0]; $< 0,0001$	
Hedges' g [95%-KI]	0,85 [0,45; 1,25]	

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55	TEZ/IVA N = 52
Domäne „Vitalität“ ⁽⁵⁾		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	49 61,4 (17,6)	44 60,6 (19,9)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	49 8,9 (2,3)	44 -3,6 (2,4)
Mittelwertdifferenz ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	12,5 [6,0; 19,0]; 0,0002	
Hedges' g [95%-KI]	0,78 [0,35; 1,20]	
Domäne „Gefühlslage“		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	55 82,1 (14,7)	52 80,3 (17,8)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	55 2,9 (1,1)	52 1,1 (1,2)
Mittelwertdifferenz ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,8 [-1,4; 5,1]; 0,2727	
Domäne „Körperbild“		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	55 80,0 (20,7)	52 86,1 (21,9)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	55 2,2 (1,5)	52 -0,2 (1,5)
Mittelwertdifferenz ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,4 [-1,7; 6,6]; 0,2496	
Domäne „Essstörungen“		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	55 89,1 (19,8)	52 90,0 (16,8)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	55 6,4 (1,9)	52 -0,4 (2,0)
Mittelwertdifferenz ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	6,8 [1,3; 12,4]; 0,0155	
Hedges' g [95%-KI]	0,47 [0,09; 0,86]	
Domäne „Therapiebelastung“		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	55 59,4 (20,4)	52 58,5 (21,5)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	55 3,7 (1,9)	52 0,3 (1,9)
Mittelwertdifferenz ⁵⁾ [95%-KI] ; p-Wert	3,4 [-2,0; 8,7]; 0,2153	
Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	49 63,5 (20,3)	44 61,6 (23,2)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	49 9,0 (2,0)	44 -0,5 (2,2)
Mittelwertdifferenz ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	9,5 [3,6; 15,4]; 0,0018	
Hedges' g [95%-KI]	0,65 [0,23; 1,07]	

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55	TEZ/IVA N = 52
Domäne „Rollenfunktion“ ⁴⁾		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	49 80,4 (19,9)	44 79,0 (17,2)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	49 6,8 (1,7)	44 0,8 (1,8)
Mittelwertdifferenz ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	6,0 [1,1; 10,9]; 0,0167	
Hedges' g [95%-KI]	0,50 [0,08; 0,91]	
Domäne „Soziale Einschränkungen“		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	55 67,9 (17,7)	52 73,5 (16,3)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n LS Mittelwert (SE)	55 6,9 (1,5)	52 1,5 (1,5)
Mittelwertdifferenz ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	5,4 [1,2; 9,6]; 0,0131	
Hedges' g [95%-KI]	0,49 [0,10; 0,87]	

¹⁾ Selbsteinschätzung. Score: 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik.

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

³⁾ Definiert als die jüngste nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsperiode.

⁴⁾ Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.

⁵⁾ LS Mittelwertdifferenz basierend auf einem MMRM; adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Subgruppenanalysen

Für die Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ lag für den Faktor Geschlecht ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p = 0,033$).

3.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf allen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis IVA/TEZ/ELX oder TEZ/IVA erhielten. Die Erhebung der UE begann mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Die Nachbeobachtung erfolgte bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Bei Personen, die in die Extensionsstudie wechselten, erfolgte die Erhebung bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie. Die Expositionsdauer mit der Studienmedikation war vergleichbar und betrug in beiden Studienarmen im Median 4 Wochen. Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor. UE, die als Todesfall oder mit dem MedDRA Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ kodiert wurden, waren nicht Bestandteil der Analyse, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden.

In der Behandlungsperiode (plus 28-tägigem Safety-Follow-up) hatten 32 Personen (58,2 %) in der IVA/TEZ/ELX- und 33 (63,5 %) in der TEZ/IVA-Gruppe mindestens ein UE. 2 Personen (3,6 %) in der Gruppe IVA/TEZ/ELX und eine Person (1,9 %) in der Gruppe TEZ/IVA hatten ein SUE. Bei

keinem der Studienteilnehmenden traten UE auf, das zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Studie geführt hätten.

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE¹⁾; Studie 103 (Safety Set)²⁾

Personen mit mindestens einem...	IVA/TEZ/ELX N = 55 n (%)	TEZ/IVA N = 52 n (%)	RR ³⁾ [95%-KI]; p-Wert
UE (ohne pulmonale Exazerbationen)	31 (56,4)	32 (61,5)	-
UE Grad ≥ 3 oder 4	0	1 (1,9)	-
SUE (ohne pulmonale Exazerbationen)	1 (1,8)	0	-
UE, das zum Therapieabbruch führte	0	0	-

¹⁾ UE, die als Todesfall oder mit dem MedDRA Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ kodiert wurden, waren nicht Bestandteil der Analyse, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden.

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

³⁾ Berechnung des RR anhand einer Vierfeldertafel. In Modul 4 wurde nicht angegeben, ob die Berechnung des RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren – Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %) und Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.

Abkürzungen: FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 18: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm; Studie 103 (Safety Set)¹⁾

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	IVA/TEZ/ELX N = 55 n (%)	TEZ/IVA N = 52 n (%)	RR ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (22)	13 (25)	0,87 [0,44; 1,73]; 0,689
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	16 (29)	12 (23)	1,26 [0,66; 2,40]; 0,482
Husten	8 (14,5)	4 (7,7)	1,26 [0,66; 2,40]; 0,482
Gastrointestinale Erkrankungen	8 (15)	11 (21)	0,69 [0,30; 1,57]; 0,375

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

²⁾ Berechnung des RR anhand einer Vierfeldertafel. In Modul 4 wurde nicht angegeben, ob die Berechnung des RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren – Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %) und Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.

Abkürzungen: FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 oder 4

Es trat nur ein UE Grad ≥ 3 oder 4 im TEZ/IVA-Arm auf („Muskuloskelettale Schmerzen“).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es wurden 3 SUE im Beobachtungszeitraum gemeldet. Zwei davon traten unter IVA/TEZ/ELX auf („Infektiöse pulmonale Exazerbationen“ und „Ausschlag“), eines im TEZ/IVA-Arm („Infektiöse pulmonale Exazerbationen“).

Tabelle 19: SUE¹⁾ in mindestens einem Studienarm; Studie 103 (Safety Set)²⁾

Preferred Term	IVA/TEZ/ELX N = 55 n (%)	TEZ/IVA N = 52 n (%)	RR ³⁾ [95%-KI]; p-Wert
Infektiöse pulmonale Exazerbation	1 (1,8)	1 (1,9)	0,16 [0,02; 1,26]; 0,082
Ausschlag	1 (1,8)	0	-

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

²⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

³⁾ Berechnung des RR anhand einer Vierfeldertafel. In Modul 4 wurde nicht angegeben, ob die Berechnung des RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren – Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %) und Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.

Abkürzungen: FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Im Beobachtungszeitraum traten keine UE auf, die zum Therapieabbruch führten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In den Studienunterlagen des pU wurden „Erhöhte Transaminasen“ und „Hautausschlag“ als UE von besonderem Interesse beschrieben.

Erhöhte Transaminasen

Insgesamt wurden bei 2 Studienteilnehmenden (3,6 %) im Interventionsarm und bei einem (1,9 %) im Kontrollarm mindestens ein Ereignis einer erhöhten Transaminase beobachtet. Schwere erhöhte Transaminasen Grad ≥ 3 oder 4 traten bei keinem der Studienteilnehmenden auf. Ein Therapieabbruch resultierte aus keinem der Ereignisse (Tabelle 20).

Tabelle 20: UE von besonderem Interesse¹⁾: Erhöhte Transaminasen; Studie 103 (Safety Set)²⁾

UE von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen	IVA/TEZ/ELX N = 55 n (%)	TEZ/IVA N = 52 n (%)	RR ³⁾ [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem Ereignis	2 (3,6)	1 (1,9)	1,89 [0,18; 20,23]; 0,598
Personen mit erhöhten Transaminasen Grad ≥ 3 oder 4	0	0	-
Personen mit erhöhten Transaminasen der Kategorie SUE	0	0	-
Personen mit erhöhten Transaminasen und Therapieabbruch	0	0	-

¹⁾ A priori definiert als PT Alanin-Aminotransferase abnormal, PT Alanin-Aminotransferase erhöht, PT Aspartat-Aminotransferase abnormal, PT Aspartat-Aminotransferase erhöht, PT Transaminasen anormal, PT Transaminasen erhöht, PT Leberfunktionstest anormal, PT Leberfunktionstest erhöht, PT Hypertransaminämie, PT Hepatisches Enzym abnormal, PT Hepatisches Enzym erhöht.

²⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

³⁾ Berechnung des RR anhand einer Vierfeldertafel. In Modul 4 wurde nicht angegeben, ob die Berechnung des RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren – Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %) und Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.

Abkürzungen: FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se;

Hautausschlag

Insgesamt wurden bei 2 Studienteilnehmenden (3,85 %) des Kontrollarms und bei 2 (3,64 %) des Interventionsarms Hautausschläge (Grad 1 / 2) beobachtet; Hautausschläge Grad ≥ 3 oder 4 traten bei keinem Studienteilnehmenden auf. Ein Therapieabbruch resultierte aus keinem der Ereignisse (Tabelle 21).

Tabelle 21: UE von besonderem Interesse¹⁾: Hautausschlag; Studie 103 (Safety Set)²⁾

UE von besonderem Interesse: Hautausschlag	IVA/TEZ/ELX N = 55 n (%)	TEZ/IVA N = 52 n (%)	RR³⁾ [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem Ereignis	2 (3,64)	2 (3,85)	0,95 [0,14; 6,47]; 0,954
Personen mit Hautausschlag Grad ≥ 3 oder 4	0	0	-
Personen mit Hautausschlag der Kategorie SUE	0	0	-
Personen mit Hautausschlag und Therapieabbruch	0	0	-

¹⁾ A priori definiert als Ausschlag, Ausschlag erythematös, Ausschlag makulär, Ausschlag makulo-papulär, Ausschlag makulo-vesikulär, Ausschlag vesikulär, Ausschlag pruritisches, Ausschlag follikulär, Ausschlag pustulös, Ausschlag generalisiert, knochenförmiger Ausschlag, Drogenruption, fixierte Eruption, generalisiertes Erythem, Urtikaria, Urtikaria populär, Urticaria vesiculosa, Ausschlag morbilliform, Ausschlag populär, Ausschlag papulosquamous, Ausschlag rubelliform, Ausschlag scarlatiniform, Drogen-Überempfindlichkeit, Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion, Dermatitis, Dermatitis atopica, Epidermolyse, Hauttoxizität, Dermatitis allergisch, Dermatitis exfoliativ, Dermatitis exfoliativ generalisiert, Erythema multiforme, exfoliativer Ausschlag, mukokutaner Ausschlag, akute generalisierte exanthematöse Pustulosis, kutane Vaskulitis, Urtikaria-Vaskulitis, Dermatitis bullös, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Epidermische Nekrose, Okulomukokutanes Syndrom, Hautabschilferung, Hautnekrose, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermische Nekrolyse, Toxischer Hautausschlag, Periorale Dermatitis, Vaskulitischer Hautausschlag.

²⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

³⁾ Berechnung des RR anhand einer Vierfeldertafel. In Modul 4 wurde nicht angegeben, ob die Berechnung des RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren – Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %) und Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.

Abkürzungen: FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se;

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

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

Die Zulassung erfolgte als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die

- homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder
- heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte die Bewertung der Arzneimittel IVA/TEZ/ELX plus IVA bei Personen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (AWG B). Dies entspricht den in Studie 103 berücksichtigten Studienteilnehmenden. Die Nutzenbewertung für das AWG A erfolgte in einem separaten Dokument.

Die Studienpopulation der pivotalen Studie 103 entspricht der Zulassungspopulation für das AWG B, die Dosierung der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

4.2 Design und Methodik der Studie

Studie 103 ist eine 4-wöchige, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zur Untersuchung des Nutzens und der Sicherheit von IVA/TEZ/ELX plus IVA im Vergleich zu TEZ/IVA plus IVA bei Personen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Die Zuteilung der Studienteilnehmenden zum Interventions- bzw. Kontrollarm erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels eines interaktiven Sprachantwortsystems. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %) und Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre). Im SAP ist als zusätzliches Merkmal für die Stratifizierung die Verwendung von CFTR-Modulatoren zur Screeningvisite (ja vs. nein) aufgeführt. Dieses Kriterium fand aber in der Studie keine Anwendung. Probanden, die bereits vor der Studie CFTR-Modulatoren erhielten, könnten dadurch eine andere Response auf die Medikation in der Run-in-Phase (und damit auch unterschiedliche FEV1%-Werte zu Baseline) aufweisen. Dieser Tatsache wurde damit begegnet, dass der Ausgangswert des FEV1% erst an Tag -14 ermittelt wurde, als alle Personen bereits 13 Tage mit TEZ/IVA behandelt worden waren.

Insgesamt wurden 107 Studienteilnehmende ≥ 12 Jahre je nach Randomisierungssequenz im Studienarm mit der Tripeltherapie oder im Kontrollarm mit TEZ/IVA analysiert. Alle Personen beendeten die Studie und nahmen an der Extensionsstudie teil.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Screening-Periode, einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer 4-wöchigen Behandlungs-Periode und einem 28-tägigen Safety-Follow-up. Die Studie ist abgeschlossen.

Als primärer Endpunkt wurde die absolute Veränderung im FEV1% (Einsekundenkapazität) von Baseline bis Woche 4 definiert. Endpunkte, die in der Nutzenbewertung herangezogen wurden, waren „Todesfälle“, „Pulmonale Exazerbationen“, „Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)“ und „Unerwünschte Ereignisse“.

Studienpopulation

Die eingeschlossenen Studienteilnehmenden hatten eine bestätigte und stabile CF-Diagnose. Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens 12 Jahre alt und homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sein. Das FEV1% musste zur Screeningvisite zwischen ≥ 40 und ≤ 90 % liegen. Dieses Einschlusskriterium wurde nicht vollumfänglich erfüllt, da im Interventionsarm rund 11 % und im Kontrollarm rund 8 % der Personen zu Baseline ein FEV1% von unter 40 % aufwiesen.

Patientinnen und Patienten mit einer vorliegenden Lungeninfektion mit Mikroorganismen, die mit einer rascheren Abnahme der Lungenfunktion assoziiert sind, wie unter anderem Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa oder Mycobacterium abscessus, waren ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die beim Screening einen abnormalen Leberfunktionstest aufwiesen (ALT, AST, ALP oder GGT $\geq 3 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN).

Es werden zwei Protokollverletzungen berichtet. Im ersten Fall handelt es sich um die prophylaktische Gabe von Amoxicillin (Familienmitglied war erkrankt, die/der Teilnehmende selbst hatte keine Symptome) in der Run-in-Phase, wodurch die Vorgabe einer stabilen CF-Medikation verletzt wurde und die/der Studienteilnehmende nicht hätte in die Behandlungsphase aufgenommen werden dürfen. Im zweiten Fall handelt es sich um einen ausgelassenen Schwangerschaftstest bei einer Frau im gebärfähigen Alter; dieser wurde in Woche 4 nachgeholt und war negativ.

Studienmedikation

Die Studienmedikation bestand im Interventionsarm aus einer morgendlichen Gabe zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 / 50 / 100 mg) sowie der zusätzlichen Einnahme des Monopräparates Ivacaftor (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Im Kontrollarm wurde Tezacaftor/Ivacaftor als Kombinationstablette verabreicht plus Ivacaftor (150 mg) als Monopräparat im Abstand von 12 Stunden. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden gleichartige Filmtabletten genutzt und entsprechende Placebotabletten eingesetzt.

Die Studienteilnehmenden setzten ihre CF-Therapien (z. B. Bronchodilatoren, inhalierte Antibiotika, Dornase alfa und hypertone Natriumchloridlösung) im Studienverlauf fort. Die Einnahme von Begleitmedikationen war im Interventions- und Kontrollarm weitestgehend vergleichbar, mit häufiger Anwendung von Dornase alfa (jeweils rund 92 %), Natriumchloridlösung (75 vs. 83 %), Salbutamol (65,5 vs. 60 %), Pankreatin (67 vs. 63,5 %) und Azithromycin (58 vs. 46 %).

Anmerkungen zur Studie und zum Verzerrungspotential

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist allerdings durch die 4-wöchige Behandlungsdauer deutlich limitiert. Aussagen zu langfristigen Effekten von IVA/TEZ/ELX plus IVA im Vergleich zu TEZ/IVA plus IVA sind auf Basis der Studie nicht möglich.

4.3 Mortalität

Es traten keine Todesfälle im Verlauf der Studie 103 auf. Dieses Ergebnis lässt jedoch aufgrund der kurzen Beobachtungszeit keine Schlüsse hinsichtlich der Beurteilung der Effekte auf die Mortalität zu. Grundsätzlich war die Studie nicht darauf ausgelegt, langfristige Effekte auf die Mortalität zu beobachten. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Die Daten der Studie 103 ermöglichen keine aussagekräftigen Schlüsse zum Effekt von IVA/TEZ/ELX plus IVA im Vergleich zu TEZ/IVA plus IVA auf die Mortalität.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu Veränderung der Lungenfunktion mittels FEV1%, pulmonalen Exazerbationen, Schweißchlorid, Veränderungen im Ernährungszustand mittels BMI sowie Daten der Symptomdomänen des CFQ-R vor. Gemäß SAP sollte auch eine Fragebogenversion für Eltern bzw. Betreuungspersonen eingesetzt werden, allerdings werden keine entsprechenden Ergebnisse vorgelegt. Die Veränderung der Lungenfunktion gemessen mittels FEV1% sowie die Schweißchloridkonzentration werden als nicht unmittelbar patientenrelevant angesehen. In der vorliegenden Situation werden Veränderungen im Ernährungszustand mittels BMI nicht als unmittelbar relevant angesehen (Erläuterungen siehe Operationalisierung zum Endpunkt in Abschnitt 2.3.2).

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm im Ernährungszustand beurteilt mittels BMI. Bei CF-Erkrankten spielt das Körpergewicht bzw. der BMI eine essentielle Rolle, da Entwicklungsstörungen und eine verminderte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen einer CF gehören. Der mittlere BMI der Studienpopulation lag allerdings in Studie 103 schon zu Therapiebeginn und auch nach 4-wöchiger Behandlung mit der Studienmedikation in beiden Studienarmen im Normalbereich. Vor diesem Hintergrund werden die Veränderungen des BMI im vorliegenden Studienkollektiv als nicht unmittelbar relevant eingeschätzt.

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich im Vergleich zum Kontrollarm kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl an Personen mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (vgl. Tabelle 22).

Bei niedrigem Verzerrungspotential konnte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden (vgl. Tabelle 22). Dieser Effekt ist als klinisch relevant einzustufen (untere Grenze des 95%-KI des Hedges' g oberhalb 0,2). In der Domäne „Gewichtsprobleme“ konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden (vgl. Tabelle 22). Da das 95%-KI des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt, lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. In der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Bezüglich der Morbidität zeigen sich bei niedrigem Verzerrungspotential für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zugunsten des IVA/TEZ/ELX-Armes. Bezüglich der Domäne „Gewichtsprobleme“ zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX, für die sich jedoch nicht ableiten lässt, dass diese klinisch relevant sind. Für die Domäne „Gastrointestinale Symptome“ sowie pulmonale Exazerbationen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt ermöglichen die Daten der Studie 103 aufgrund der kurzen Studiendauer keine aussagekräftigen Schlüsse zum langfristigen Effekt von IVA/TEZ/ELX plus IVA im Vergleich zu TEZ/IVA plus IVA auf die Morbidität.

4.5 Lebensqualität

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU Daten des CFQ-R vor, die anhand von Selbsteinschätzungen (Fragebogenversion für Jugendliche/Erwachsene und Version für Kinder) gewonnen wurden. Gemäß SAP sollte auch eine Fragebogenversion für Eltern bzw. Betreuungspersonen eingesetzt werden, allerdings werden keine entsprechenden Ergebnisse vorgelegt. Die Ergebnisse zu den 9 Domänen der Lebensqualität des CFQ-R werden für die Nutzenbewertung in der Kategorie Lebensqualität herangezogen.

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigten sich in den selbstberichteten Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R statistisch signifikante und gemäß Hedges' g relevante Vorteile im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm in den Domänen „Körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“. Ebenfalls statistisch signifikante Effekte ergeben sich für die Domänen „Essstörungen“, „Rollenfunktion“ und „Soziale Einschränkungen“. Da das 95%-KI des Hedges' g bei diesen Domänen nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$ liegt, lässt sich nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind. In den Domänen „Gefühlslage“, „Körperbild“ und „Therapiebelastung“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (vgl. Tabelle 22).

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bezüglich der Lebensqualität zeigen sich bei niedrigem Verzerrungspotential für die 3 Domänen „Körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zugunsten des IVA/TEZ/ELX-Armes. Bezüglich der Domänen „Rollenfunktion“, „Soziale Einschränkungen“ und „Essstörungen“ zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX, für die sich jedoch nicht ableiten lässt, dass diese relevant sind. Für die Domänen „Gefühlslage“, „Körperbild“ und „Therapiebelastung“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt ermöglichen die Daten der Studie 103 aufgrund der kurzen Studiendauer keine aussagekräftigen Schlüsse zum langfristigen Effekt von IVA/TEZ/ELX plus IVA im Vergleich zu TEZ/IVA plus IVA auf die Lebensqualität.

4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf allen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis IVA/TEZ/ELX oder TEZ/IVA erhielten. Die Erhebung der UE begann mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Die Nachbeobachtung erfolgte bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Bei Personen, die in die Extensionsstudie wechselten, erfolgte die Erhebung bis zum Tag unmittelbar vor der ersten Studiendosis in der Extensionsstudie. Die Expositionsdauer mit der Studienmedikation war vergleichbar und betrug in beiden Studienarmen im Median 4 Wochen. Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor.

UE, die als Todesfall oder mit dem MedDRA Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ kodiert sind, wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden. Insgesamt ist bei der Ergebnisinterpretation der Sicherheit zu berücksichtigen, dass es sich bei einzelnen Teilkomponenten der berichteten UE, um charakteristische Krankheitssymptome der Grunderkrankung der CF handelt.

Sowohl bei schweren UE (Grad ≥ 3 oder 4), SUE als auch UE, die zum Abbruch der Studienmedikation bzw. der Studienteilnahme führten, ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit erhöhten Transaminasewerten war mit 3,6 % unter IVA/TEZ/ELX plus IVA und 1,9 % unter TEZ/IVA plus IVA vergleichbar; keines dieser Ereignisse wurde als SUE klassifiziert. In beiden Behandlungsarmen wies keine/r der Studienteilnehmenden erhöhte Transaminasen Grad ≥ 3 oder 4 auf oder brach die Therapie aufgrund dessen ab.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hautausschlag war in beiden Studienarmen vergleichbar (3,6 % unter IVA/TEZ/ELX plus IVA; 3,8 % unter TEZ/IVA plus IVA); keines dieser Ereignisse wurde als SUE klassifiziert. In beiden Behandlungsarmen wies keine/r der Studienteilnehmenden Hautausschlag Grad ≥ 3 oder 4 auf oder brach die Therapie aufgrund dessen ab.

Im Laufe der Run-in-Phase, in der TEZ/IVA verabreicht wurde, sind Personen, die TEZ/IVA nicht vertragen, aus der Studie ausgeschieden bzw. wurden im Anschluss an die Run-in-Phase nicht randomisiert. Dies kann dazu geführt haben, dass in der Studie insgesamt wenig UE aufgetreten sind. Jedenfalls wurden durch dieses Vorgehen manche Personen (die laut Zulassung vom AWG umfasst sind) bei dem hier durchgeführten Vergleich nicht berücksichtigt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bezüglich der Sicherheit zeigen sich bei unklarem Verzerrungspotential keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Aussagekraft zur Sicherheit wird dadurch eingeschränkt, dass Krankheitssymptome, die der Grunderkrankung zuzuordnen sind, von der Erfassung der UE umfasst waren. Aufgrund der kurzen Studiendauer ermöglichen die Daten der Studie 103 keine aussagekräftigen Schlüsse zur langfristigen Sicherheit von IVA/TEZ/ELX plus IVA im Vergleich zu TEZ/IVA plus IVA.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

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

- homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder
- heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen.

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor plus Ivacaftor basiert auf der zulassungsbegründenden Studie VX17-445-103, einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 4-wöchigen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX plus IVA im Vergleich zu TEZ/IVA plus IVA bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

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

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse nach 4-wöchiger Behandlung der Studie 103

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA	Effekt
Mortalität		
Todesfälle	Keine Ereignisse aufgetreten	n. b.
Morbidität		
<i>Pulmonale Exazerbationen</i> Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	0,16 [0,02; 1,26]; 0,082	$\leftrightarrow$
<i>Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R¹⁾</i> Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	17,4 [11,8; 23,0]; < 0,0001	$\uparrow\uparrow$
<i>Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R¹⁾³⁾</i> Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	12,5 [4,1; 20,9]; 0,0041	$\uparrow\uparrow$
<i>Domäne „Gastrointestinale Symptome“ des¹⁾ CFQ-R</i> Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,9 [-5,1; 6,9]; 0,7634	$\leftrightarrow$
Lebensqualität		
<i>Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R¹⁾</i> Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	11,8 [6,5; 17,0]; < 0,0001	$\uparrow\uparrow$
<i>Domäne „Vitalität“ des CFQ-R¹⁾³⁾</i> Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	12,5 [6,0; 19,0]; 0,0002	$\uparrow\uparrow$
<i>Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R¹⁾</i> Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,8 [-1,4; 5,1]; 0,2727	$\leftrightarrow$
<i>Domäne „Körperbild“ des CFQ-R¹⁾</i> Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,4 [-1,7; 6,6]; 0,2496	$\leftrightarrow$
<i>Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R¹⁾</i> Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	6,8 [1,3; 12,4]; 0,0155	$\uparrow\uparrow$

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA	Effekt
Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R ¹⁾ Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,4 [-2,0; 8,7]; 0,2153	↔
Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R ¹⁾³⁾ Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	9,5 [3,6; 15,4]; 0,0018	↑↑
Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R ¹⁾³⁾ Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	6,0 [1,1; 10,9]; 0,0167	↑↑
Domäne „Soziale Einschränkungen“ des CFQ-R ¹⁾ Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	5,4 [1,2; 9,6]; 0,0131	↑↑
Sicherheit		
UE des Grades ≥ 3 oder 4, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	0 vs. 1 (1,9) -	-
SUE, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	1 (1,8) vs. 0 -	-
UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	0 -	-
UE von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	2 (3,6) vs. 1 (1,9) 1,89 [0,18; 20,23]; 0,598	↔
UE von besonderem Interesse: Hautausschlag, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	2 (3,64) vs. 2 (3,85) 0,95 [0,14; 6,47]; 0,954	↔

¹⁾ Selbsteinschätzung. Score 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik.

²⁾ Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung zu Baseline; LS Mittelwertdifferenz basierend auf einem MMRM, adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

³⁾ Domäne ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.

⁴⁾ Berechnung des RR anhand einer Vierfeldertafel. In Modul 4 wurde nicht angegeben, ob die Berechnung des RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren – Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %) und Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; n. b.: nicht beurteilbar; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).** BfArM-Stellungnahme; Beratung nach §8 AM-NutzenV. 2012.
2. **Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC.** Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(8):784-792.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Kaftrio: European public assessment report (EPAR) EMEA/H/C/005269 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 09.09.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>.
4. **Goss CH, Quittner AL.** Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(4):378-386.
5. **Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB.** Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):179-187.
6. **Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al.** Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2014;14:26.
7. **Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al.** Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1940-1948.
8. **Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al.** Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-338.
9. **Modi AC, Quittner AL.** Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 2003;28(8):535-545.
10. **Penafortes JT, Guimaraes FS, Moco VJ, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ.** Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Rev Port Pneumol* 2013;19(1):1-6.
11. **Quittner AL.** Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4(6):326-331.
12. **Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M.** Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest* 2005;128(4):2347-2354.
13. **Quittner AL, Modi A, Cruz I.** Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev* 2008;9(3):220-232.
14. **Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al.** Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest* 2009;135(5):1223-1232.
15. **Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS.** The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest* 2007;132(1):231-237.

16. **Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM.** High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros* 2009;8(2):91-96.
17. **Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D.** Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:97.
18. **Schmidt AM, Jacobsen U, Bregnballe V, Olesen HV, Ingemann-Hansen T, Thastum M, et al.** Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. *Physiother Theory Pract* 2011;27(8):548-556.
19. **Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al.** Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56(10):746-750.
20. **Targett K, Bourke S, Nash E, Murphy E, Ayres J, Devereux G.** Employment in adults with cystic fibrosis. *Occup Med (Lond)* 2014;64(2):87-94.
21. **Vertex Pharmaceuticals.** Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 08.2020. Berlin. [Zugriff: 09.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. **Vertex Pharmaceuticals.** A Phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445 Combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF), Study VX17-445-102; Clinical Study Protocol, Version 3.0 [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.07.2018. [Zugriff: 09.09.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/44/NCT03525444/Prot_000.pdf.
23. **Vertex Pharmaceuticals.** A Phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445 Combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF), Study VX17-445-102; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 02.07.2019.
24. **Vertex Pharmaceuticals.** A Phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445 Combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF), Study VX17-445-102; Statistical Analysis Plan (Methods) [unveröffentlicht]. 25.09.2018.
25. **Vertex Pharmaceuticals.** Zusatzanalysen zur Begleitmedikation in der Studie VX17-445-102 [unveröffentlicht]. 2020.
26. **Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG, Jr.** Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993;15(2):75-88.

Anhang

Absolute Veränderung des FEV1%

Die Ergebnisse des ergänzend dargestellten Endpunkts „Absolute Veränderung des FEV1%“ von Baseline bis Woche 4 sind Tabelle 23 zu entnehmen.

Tabelle 23: Absolute Veränderung des FEV1% (FAS)¹⁾

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55	TEZ/IVA N = 52
Baseline ²⁾ , n	55	52
Mittelwert (SD)	61,6 (15,4)	60,2 (14,4)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n	53	49
LS Mittelwert (SE)	10,4 (0,9)	0,4 (0,9)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	10,0 [7,4;12,6]; < 0,0001	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

²⁾ Definiert als die jüngste nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsperiode.

³⁾ LS Mittelwertdifferenz basierend auf einem MMRM, adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Absolute Veränderung des Schweißchlorids

Die Ergebnisse des ergänzend dargestellten Endpunkts „Absolute Veränderung des Schweißchlorids“ von Baseline bis Woche 4 sind Tabelle 24 zu entnehmen.

Tabelle 24: Absolute Veränderung des Schweißchlorids (FAS)¹⁾

Studie 103	IVA/TEZ/ELX N = 55	TEZ/IVA N = 52
Baseline ²⁾ , n	54	52
Mittelwert (SD)	91,4 (11,0)	90,0 (12,3)
Absolute Veränderung zu Woche 4, n	54	48
LS Mittelwert (SE)	-43,4 (1,7)	1,7 (1,8)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	-45,1 [-50,1; -40,1]; < 0,0001	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

²⁾ Definiert als die jüngste nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsperiode.

³⁾ LS Mittelwertdifferenz basierend auf einem MMRM, adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.