

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

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

Dossierbewertung vom 1. Dezember 2020

Datum des Amendments: 29. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	5
1 Fragestellung	6
2 Studienbewertung	6
2.1 Liste der verwendeten Quellen.....	6
2.2 Studiencharakteristika	6
2.3 Endpunkte.....	11
2.3.1 Mortalität	11
2.3.2 Morbidität	12
2.3.3 Lebensqualität.....	18
2.3.4 Sicherheit.....	19
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	21
2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	22
2.5 Ergebnisse.....	24
2.5.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	24
2.5.2 Mortalität	27
2.5.3 Morbidität	27
2.5.4 Lebensqualität.....	29
2.5.5 Sicherheit.....	30
3 Fazit	34
Referenzen.....	36
Anhang.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie 109.....	6
Tabelle 2:	Im Amendment berücksichtigte Endpunkte der Studie 109	11
Tabelle 3:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 109.....	21
Tabelle 4:	Verzerrungspotential auf Studienebene.....	22
Tabelle 5:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 109	22
Tabelle 6:	Allgemeine Angaben zum Patientenfluss der Studie 109	24
Tabelle 7:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 109 zu Baseline (FAS)	25
Tabelle 8:	Exposition mit der Studienmedikation; in Studie 109 (Safety Set)	26
Tabelle 9:	Begleitmedikation bei mindestens 20 % der Studienpopulation; Studie 109 (FAS)	26
Tabelle 10:	Absolute Veränderung im BMI; Studie 109 (FAS).....	27
Tabelle 11:	Veränderung im BMI-z-Score in der Altersklasse ≤ 20 Jahre; Studie 109 (FAS)	27
Tabelle 12:	Anzahl Patientinnen und Patienten mit infektiösen pulmonalen Exazerbationen; Studie 109 (Safety Set).....	28
Tabelle 13:	Responderanalyse der Symptomdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 109 (FAS)	28
Tabelle 14:	Responderanalysen der Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 109 (FAS).....	29
Tabelle 15:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie 109 (Safety Set).....	31
Tabelle 16:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Ereignissen und ≥ 1 % Inzidenz nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term; Studie 109 (Safety Set).....	31
Tabelle 17:	UE von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen; Studie 109 (Safety Set).....	32
Tabelle 18:	UE von besonderem Interesse: Hautausschlag; Studie 109 (Safety Set)	33
Tabelle 19:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 109	34
Tabelle 20:	Absolute Veränderung des FEV1% (FAS)	38
Tabelle 21:	Absolute Veränderung des Schweißchlorids (FAS)	38
Tabelle 22:	Absolute Veränderung in den Symptom-Domänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 109 (FAS).....	39
Tabelle 23:	Absolute Veränderung der Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 109 (FAS).....	40

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
CF	Zystische Fibrose
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEZ/IVA	Tezacaftor/Ivacaftor
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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 pharmazeutische Unternehmer (pU) reichte zu jedem AWG ein Dossier ein. Im vorliegenden Amendment werden die nachgereichten Daten der Phase-III-Studie VX18-445-109 für das AWG B dargestellt. Die Bewertung für das AWG A erfolgt in einem separaten Dokument.

Der pU hatte am 26. August 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Zulassungsstudie VX-17-445-103 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit IVA in der Behandlung von Personen mit CF im Alter von ≥ 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren Daten der Phase-III-Studie VX18-445-109 eingereicht. Die Studie war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung am 26. August 2020 noch nicht verfügbar. Studienprotokoll und statistischer Analyseplan (SAP) der Studie VX18-445-109 wurden bereits mit Dossiereinreichung vorgelegt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat im Nachgang zu der mündlichen Anhörung eine ergänzende Bewertung der eingereichten Unterlagen der Studie VX18-445-109 beauftragt. Darüber hinaus bat der Unterausschuss um eine ergänzende Darstellung von den im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen/Daten/Informationen. Hierbei sollen

- nachgereichte Responderanalysen zu Studie VX18-445-109 auch vorbehaltlich der zusätzlich in der mündlichen Anhörung angekündigten Auswertungen zum CFQ-R (Frist zur Vorlage: 15.01.2021)

bewertet und die Ergebnisse dargestellt werden.

1 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. Dezember 2020 durch den pU im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten der Phase-III-Studie VX18-445-109 (NCT04105972) sowie die im Anschluss an die mündliche Anhörung am 11. Januar 2021 eingereichten Unterlagen zum Wirkstoff IVA/TEZ/ELX bewertet.

2 Studienbewertung

2.1 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für IVA/TEZ/ELX wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU [26]
- Herstellerdossier zu IVA/TEZ/ELX [22]
- Studienbericht, SAP und Studienprotokoll der Studie VX18-445-109 [23,24,25]

2.2 Studiencharakteristika

In Tabelle 1 wird die durch den pU im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereichte Phase-III-Studie VX18-445-109 (NCT04105972; nachfolgend verkürzt als Studie 109 bezeichnet) charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie 109

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie 109 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.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1% (< 70 vs. $\geq 70\%$) zu Beginn der Run-in-Phase (Tag -14) • Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) • Einnahme eines CFTR-Modulators zum Zeitpunkt des Screening (ja vs. nein) <p>Die Studie umfasste folgende Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: 28 Tage (Tag -56 bis Tag -29) Der Screening-Zeitraum erfolgte innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Screening-Untersuchungen wurden durchgeführt, um zu bestätigen, dass die Studienteilnehmenden die Einschlusskriterien der Studie erfüllen. • 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 abends an Tag -1 (1 Tag vor der Visite an Tag 1). An Tag -14 wurde die Spirometrie beurteilt; dies diente der Stratifizierung der Randomisierung. Studienteilnehmende, die die medikamentöse Behandlung während der Run-in-Phase vorzeitig abbrachen, wurden weder randomisiert noch nahmen sie an der Behandlungsphase teil.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Behandlungsperiode: 24 Wochen (Tag 1 bis Tag 24) Der Behandlungszeitraum wurde randomisiert, doppelblind und aktiv kontrolliert durchgeführt. 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 abbrechen, 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. • Sicherheits-Follow-Up: 28 Tage (± 7 Tage) Die Sicherheits-Follow-up-Visite fand 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments für Studienteilnehmende statt, die die Dosierung des Studienmedikaments abgeschlossen haben sowie für Studienteilnehmende, die die Dosierung des Studienmedikaments vorzeitig abbrechen. In eine Verlängerungsstudie konnten jene Studienteilnehmende übergehen, die die Studienvisite zu Woche 24 abgeschlossen hatten und die Einschlusskriterien der Verlängerungsstudie erfüllten. <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche und erwachsene Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit CF, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. • Bestätigte CF-Diagnose und stabile CF-Erkrankung, nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals. • FEV1 ≥ 40 und ≤ 90 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Größe zum Zeitpunkt des Screenings. Spirometrie-Messungen entsprachen den Kriterien der American Thoracic Society / European Respiratory Society bzgl. Wiederholbarkeit und Richtigkeit. • Bereitschaft während der gesamten Studiendauer einem stabilen CF-Medikamentenregime zu folgen. 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 Vertex-CFTR-Modulatoren verbleiben und direkt zum TEZ/IVA-Run-in übergehen, ohne dass eine Auswaschphase notwendig war. Siehe auch Ausführungen zur erlaubten Begleitmedikation weiter unten in dieser Tabelle. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangene Erkrankungen, die nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals die Studienergebnisse beeinflussen können oder ein zusätzliches Risiko für die Patientin / den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation bergen, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige Zirrhose mit/ohne portaler Hypertonie. ○ Solide Organ- oder hämatologische Transplantation. ○ Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr, z. B. Cannabis, Kokain oder Opiate (nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals). ○ Tumorerkrankung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkrebs der Haut, Karzinom in situ der Gebärmutter vom Stadium 0; alle drei ohne Rezidiv innerhalb der letzten 5 Jahre). • Jedwede folgende beim Screening gemessenen Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin < 10 g/dl ○ Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN ○ AST, ALT, GGT oder ALP $\geq 3 \times$ ULN ○ Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤ 50 ml/min/1,73 m² (mittels Formel für Ernährungsmodifikation bei Nierenerkrankung berechnet) für Personen ≥ 18 Jahren und ≤ 45 ml/min/1,73 m² (anhand Counahan-Barret-Gleichung berechnet) für Personen zwischen 12 und ≤ 17 Jahren.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (erste Dosisgabe der Studie). • Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus). Für Personen mit vorheriger positiver Kultur sollte das ärztliche Prüfpersonal die folgenden Kriterien anwenden, um zu untersuchen, ob die Patientin / der Patient frei von einer Infektion dieser Organismen ist: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientin/Patient hatte im Atemwegsystem keine positive Kultur bzgl. dieser Organismen innerhalb der letzten 12 Monate vor der Einwilligung zur Studienteilnahme. ○ Patientin/Patient hatte im Atemwegsystem mind. zwei negative Kulturen bzgl. dieser Organismen innerhalb der letzten 12 Monate vor der Einwilligung zur Studienteilnahme (mind. 3 Monate Abstand zwischen der ersten und der letzten Untersuchung, die letzte davon innerhalb der letzten 6 Monate vor Einwilligung zur Studienteilnahme). • 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. Die Dauer kann je nach lokalen Regularien auch länger definiert sein. • Einnahme einer Medikation, die laut Protokollvorgaben unzulässig ist, während der definierten Zeit vor Einnahme der ersten Studienmedikation in der Run-in-Phase. • Schwangere oder stillende Frauen.
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Insgesamt wurden 176 Personen randomisiert; 175 Personen bekamen mind. einmal die Studienmedikation der Behandlungsphase.</p> <p>Randomisiert: 176 Personen Interventionsgruppe (IVA/TEZ/ELX): N = 88 / Kontrollgruppe (TEZ/IVA): N = 88 Behandlung/Intervention erhalten: 175 Personen Interventionsgruppe (IVA/TEZ/ELX): N = 87 / Kontrollgruppe (TEZ/IVA): N = 88</p> <p>Interventionsgruppe: IVA/TEZ/ELX (N = 87) <u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Tabletten der Fixkombination IVA/TEZ/ELX mit je 75 / 50 / 100 mg, oral qd (morgens) plus • eine Tablette IVA 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends) plus • entsprechende Placebotabletten (TEZ/IVA ähnlich) <p><u>Darreichungsform:</u> Filmtablette²⁾</p> <p>Kontrollgruppe: TEZ/IVA (N = 88) <u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Tablette der Fixkombination TEZ/IVA mit je 100 / 150 mg, oral qd (morgens) plus • IVA 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends) plus • entsprechende Placebotabletten (IVA/TEZ/ELX ähnlich) <p><u>Darreichungsform:</u> Filmtablette²⁾</p> <p>Die Behandlungsdauer betrug in der Interventions- und Kontrollgruppe 24 Wochen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mäßige und starke CYP3A-Induktoren • Moderate und starke CYP3A-Inhibitoren (außer Ciprofloxacin) • Non-Vertex CFTR-Modulatoren (in der Erprobung oder zugelassen) • Vertex CFTR-Modulatoren (in der Erprobung oder zugelassen), außer Studienmedikamente <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Die Studie ermöglichte die Verabreichung des Studienmedikaments vor dem Hintergrund einer Standardtherapie. Stabile Medikations- und Supplementations-schemata 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. Personen, 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurzwirksame β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder Anticholinergikum (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als 4 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung; • langwirksame Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung und • 1 x täglich langwirksame Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung.
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 35 Zentren in 4 Ländern (Australien, Belgien, Vereinigtes Königreich und Deutschland).</p> <p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 03.10.2019 • Einschluss letzte/r Patient/in: k. A. • Letzte Visite bei letzte/r Patient/in: 24.07.2020 <p>Berichtsversionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum des Studienberichtes: 16.10.2020 • Originalstudienprotokoll: 30.05.2019 (Version 1.0; es gab kein Amendment¹⁾) • SAP: 02.08.2020 (Version 1.0; es gab kein Amendment; die Finalisierung des SAP erfolgte laut CSR vor Datenbankschluss und Entblindung der Studie)
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte	<p>Die nachfolgenden Angaben basieren auf dem Studienprotokoll (30.05.2019):</p> <p>Primärer Endpunkt Absolute Änderung der CFQ-R Atemwegsdomäne über 24 Wochen gegenüber Baseline</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Änderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 24 Wochen gegenüber Baseline • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen gegenüber Baseline • Sicherheit/Verträglichkeit (UE / Laborwerte, EKG, Vitalparameter und Pulsoxymetrie)

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Andere Bewertungen (für Modul 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des BMI und des Gewichtes über 24 Wochen gegenüber Baseline • Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen gegenüber Baseline • Pulmonale Exazerbationen (als UE von besonderem Interesse dargestellt)
<p>Statistische Methoden</p>	<p>Analysepopulationen</p> <p>Insgesamt wurden drei Analysepopulationen in Studie 109 definiert, welche für das Amendment relevant waren. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden im Full Analysis Set durchgeführt, die der Sicherheitsendpunkte im Safety Set.</p> <p><u>All Subject Set (n = 176)</u>: Alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden oder ≥ 1 Dosis der Studienmedikation (für die Run-in-Phase ist hiermit TEZ/IVA gemeint) erhielten (IVA/TEZ/ELX: n = 88; TEZ/IVA: n = 88).</p> <p><u>Full Analysis Set (n = 175)</u>: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (IVA/TEZ/ELX: n = 87; TEZ/IVA: n = 88).</p> <p><u>Safety Set (n = 175)</u>: Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (IVA/TEZ/ELX: n = 87; TEZ/IVA: n = 88).</p> <p>Der primäre Endpunkt „Absolute Änderung der CFQ-R Atemwegsdomäne über 24 Wochen gegenüber Baseline“ wurde unter Verwendung eines MMRM mit der absoluten Veränderung gegenüber Baseline zu jeder Post-Baseline-Visite als abhängige Variablen analysiert. Das Modell umfasste Behandlungsgruppe, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte mit kontinuierlichem FEV1%-Ausgangswert, Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme von CFTR-Modulatoren bei Screening (ja vs. nein) als Kovariaten. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahren wurden für die Domänen des CFQ-R Responderanalysen unter Verwendung einer Relevanzschwelle von 15 Punkten Verbesserung als Responderdefinition gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 eingereicht. Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte analog der Analyse zum primären Endpunkt mittels MMRM.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>A priori geplant für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≥ 12 bis < 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • FEV1% bei Baseline (< 70 vs. $\geq 70\%$) • Einnahme von CFTR-Modulatoren bei Screening (ja vs. nein) <p>Für Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen a priori geplant waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt. Laut den Angaben in Modul 4 wurde „Region“ nicht als Subgruppenfaktor berücksichtigt, da die Studiendurchführung der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien ausschließlich in Europa und Australien stattfand.</p>

¹⁾ Es wurde aufgrund der COVID-19-Pandemie ein Addendum 2.0 erstellt, in dem lediglich Maßnahmen zum Infektionsschutz dargestellt sind.

²⁾ Die Interventionen wurden oral als äußerlich identische Filmtabletten verabreicht.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CF: Zystische Fibrose; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CSR: Clinical Study Report; CYP3A: Cytochrom P450 3A; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; IVA: Ivacaftor; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; k. A.: keine Angabe; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; qd: täglich; SAP: Statistischer Analyseplan; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; ULN: Upper Limit of Normal.

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 2 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 2: Im Amendment berücksichtigte Endpunkte der Studie 109

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

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

²⁾ Die Symptomdomäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist primärer Endpunkt der Studie 109.

³⁾ Wurde vom pU als unerwünschtes UE von besonderem Interesse dargestellt.

⁴⁾ Ergänzende Darstellung im Anhang.

⁵⁾ Die Symptomdomänen „Gewichtsprobleme“ und „Gastrointestinale Symptome“ werden ebenso wie die Domäne „Atmungssystem“ in der Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet.

⁶⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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 24.

Auswertung

Auf Basis der Safety Set bis Woche 24.

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 [9]. 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 [6] für Männer ≥ 18 Jahre bzw. Frauen ≥ 16 Jahre sowie auf der Wang-Gleichung [27] für 12- bis 17-jährige Jungen bzw. 12- bis 15-jährige Mädchen.

Erhebungszeitpunkte

Siehe Kapitel 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.

Auswertung

Auf Basis des Full Analysis Set (FAS) bis Woche 24.

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 beschreibe. 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 jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation ohne Schuhe.

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

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

Zudem wurde für Patientinnen und Patienten bis zum 20. Lebensjahr separat der z-Score des BMI ausgewertet, welcher die Anzahl der Standardabweichungen eines jeden Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten widerspiegelt. Die Vergleichsdaten der z-Scores basieren auf einer repräsentativen Stichprobe gesunder Kinder in den USA (= Wachstumscharts des Centers for Disease Control) und sind nicht spezifisch für Menschen mit besonderen Behandlungsanforderungen [8].

Erhebungszeitpunkte

Siehe Kapitel 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.

Auswertung

Auf Basis des FAS bis Woche 24.

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. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. 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 [1,20]. Die Untersuchung des Parameters folge zudem den aktuellen Richtlinien der European Medicines Agency (EMA) [3]. 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 24 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 CF 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

Pulmonale Exazerbationen wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) erhoben und waren definiert als Anzahl der Personen, für die mindestens ein UE im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 (plus 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Preferred Term (Version 23.0) kodiert wurde: „infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis“.

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

Laut anerkannter Operationalisierung liegt eine pulmonale Exazerbationen vor, wenn mindestens vier der folgenden Symptome/Anzeichen vorliegen, 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 der vorliegenden Studie wurden pulmonale Exazerbationen ausschließlich als UE über den Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ erhoben. Es ist unklar, ob die gemäß Preferred Term aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen auch gemäß anerkannter Operationalisierung als pulmonale Exazerbationen gewertet worden wären. Ebenso ist unklar, ob über die Erhebung der UE alle in der Studie aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen erfasst wurden. Zudem ist unklar, wie viele Ereignisse insgesamt aufgetreten sind. Über die Operationalisierung als Preferred Term lässt sich lediglich schließen, wie viele Personen mindestens ein UE des Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ erlitten.

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

Siehe Kapitel 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.

Auswertung

Auf Basis des FAS bis Woche 24.

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 109 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 und vor jeder anderen anstehenden Untersuchung ausgefüllt werden.

Erhebungszeitpunkte

Siehe Kapitel 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.

Auswertung

Auf Basis des FAS bis Woche 24.

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 24.
- Veränderung der Punktzahl der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R von Baseline zum Mittelwert zu Woche 24.
- Responderanalysen zu Woche 24 für alle Domänen des CFQ-R (Response = Verbesserung um mindestens 15 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.

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 [2,4,5,7,11,12,13,14,15,16,17,18,19,21].

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) [10,13]. Die konvergente und diskriminante Validität wurde anhand des SF-36 nachgewiesen [13]. Die Kinderversion und die Elternversion des Fragebogens wurde auch für Patientinnen und Patienten in Deutschland validiert [18]. Zusammenfassend wird der Endpunkt als valide bewertet.

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 109 das Instrument CFQ-R verwendet. Für Jugendliche und Erwachsene ab ≥ 14 Jahren 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 im Amendent berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als unerwünschtes Ereignis war jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Patientin oder einem Patienten während der Studie definiert; das Ereignis musste dazu nicht in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Dazu gehörte jedes neu eintretende Ereignis oder jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung (z. B. Erhöhung ihrer Schwere oder Häufigkeit) nach der Unterzeichnung des Einverständnismformulars. UE wurden gemäß MedDRA (Version 23.0) nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert. In Modul 4 erfolgte die Darstellung der aggregierten UE jeweils mit und ohne den Endpunkt „Pulmonale Exazerbationen“. UE, die 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. Im Amendent erfolgt die Darstellung der UE ohne pulmonale Exazerbationen.

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 23.0) kodiert und wie folgt definiert:

- Erhöhte Transaminasenwerte
Preferred Terms: Alanin-Aminotransferase abnormal, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase abnormal, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Transaminasen abnormal, Transaminasen erhöht, Leberfunktionstest abnormal, Leberfunktionstest erhöht, Hypertransaminämie, Hepatisches Enzym abnormal, Hepatisches Enzym erhöht.
- Hautausschlag
Preferred Terms: Ausschlag, Ausschlag erythematös, Ausschlag makulär, Ausschlag makulopapulär, Ausschlag makulovesikulär, Ausschlag vesikulär, Ausschlag pruritisch, 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 atopica, Epidermolypse, Hauttoxizität, Dermatitis allergisch, Dermatitis exfoliativa, Dermatitis exfoliativa 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 / Geburtsfehler,
- ein klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) oder
- Tod (UE, die als Todesfall kodiert sind, wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden)

zur Folge hat.

Für Modul 4 wurden pulmonale Exazerbationen in der Analyse der UE nicht berücksichtigt; die UE wurden wie folgt ausgewertet:

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

Erhebungszeitpunkte

Siehe Kapitel 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.

Auswertung

Auf Basis des Safety Set bis zum vorzeitigen Abbruch/Behandlungsende und Safety-Follow-up (28 Tage nach letzter Dosis).

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 trotz Ausschluss von pulmonalen Exazerbationen teilweise Ereignisse als UE gewertet wurde, die der Grunderkrankung zuzuschreiben sind.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der im Amendment berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 109

Studienvisite / Endpunkte	Screening-Periode ¹⁾	Run-in-Phase ²⁾	Tag 1 (Baseline)	Tag 15 (± 3 Tage)	Woche 4 (± 5 Tage)	Woche 8 (± 5 Tage)	Woche 12 (± 5 Tage)	Woche 16 (± 5 Tage)	Woche 24 (± 5 Tage)	ETT	Follow-up ³⁾
Todesfälle ⁴⁾	Erfassung im Rahmen der Sicherheit										
Absolute Veränderung des FEV1%	x	x ⁵⁾	x	x	x	x		x	x	x	x
Body-Mass-Index	x		x	x	x	x		x	x	x	x
Pulmonale Exazerbationen ⁴⁾	Erfassung im Rahmen der Sicherheit										
Absolute Veränderung des Schweißchlorids	x	x ⁵⁾	x		x	x			x	x	
Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R	x		x		x	x		x	x	x	x
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	x		x		x	x		x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	Kontinuierliche Erhebung beginnend mit Einverständniserklärung bis zur Beendigung der Studienteilnahme										

¹⁾ Von Tag -56 bis Tag -29.

²⁾ Von Tag -28 bis Tag -1.

³⁾ Bis 28 (± 7) Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation.

⁴⁾ Im Rahmen der Kategorie Sicherheit erhoben, kein präspezifizierter Endpunkt.

⁵⁾ Die Erfassung der Lungenfunktion (FEV1%) und der absoluten Veränderung der Schweißchlorids erfolgte in der Run-in-Phase an Tag -14.

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

2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 4: Verzerrungspotential auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlerin/Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Studie 109	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 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme eines CFTR-Modulators zum Zeitpunkt des Screening (ja vs. nein).

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: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekunden volumens am standardisierten Normalwert in Prozent.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 109

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% ⁴⁾	Ja	Ja ⁷⁾	Nein	Nein	Niedrig
Body-Mass-Index ³⁾	Ja	Nein ⁵⁾	Nein	Nein	Unklar
Pulmonale Exazerbationen	Ja	Ja ²⁾	Nein	Ja ⁹⁾	Unklar
Absolute Veränderung des Schweißchlorids ⁴⁾	Ja	Ja ⁷⁾	Nein	Nein	Niedrig

Endpunkt	Verblindung adäquat ¹⁾	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R ⁶⁾	Ja	Ja ⁷⁾	Nein	Nein	Niedrig
Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	Ja	Ja ⁷⁾	Nein	Nein	Niedrig
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja ²⁾	Nein	Ja ⁸⁾	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⁾ Ergänzend dargestellter Endpunkt.

⁴⁾ Ergänzend dargestellter Endpunkt im Anhang.

⁵⁾ Sowohl für die Auswertung des BMI als auch des z-Scores zum BMI ist ein hoher Anteil fehlender Werte zu verzeichnen, ohne dass dies in Modul 4 oder im CSR, z. B. in Bezug auf den Ausfallmechanismus oder den Zeitpunkt der fehlenden Werte, näher erläutert wird.

⁶⁾ Absolute Änderung der CFQ-R Atemwegsdomäne über 24 Wochen gegenüber Baseline ist der primäre Endpunkt.

⁷⁾ Analyse anhand des FAS, d. h. alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

⁸⁾ Ereignisse, die der Grunderkrankung zuzuordnen sind, gingen in die Erfassung der UE mit ein.

⁹⁾ Die Erhebung der pulmonalen Exazerbationen erfolgte ausschließlich als Preferred Term im Rahmen der Erfassung von UE (siehe Bewertung der Validität des Endpunkts).

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CSR: Clinical Study Report; 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.

2.5 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Charakterisierung der Patientinnen und Patienten sowie die Ergebnisse der Studie 109 dargestellt.

2.5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 176 Studienteilnehmende in Studie 109 randomisiert. Die Wirksamkeitsanalysen wurden anhand des FAS durchgeführt, mit 88 Studienteilnehmenden im Kontroll- und 87 im Interventionsarm.

Tabelle 6: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss der Studie 109

Studie 109	IVA/TEZ/ELX n (%)	TEZ/IVA n (%)
Randomisiert	88 (100)	88 (100)
Full Analysis Set ¹⁾	87 (98,9)	88 (100)
Safety Set ²⁾	87 (98,9)	88 (100)
Behandlung beendet / Studie beendet ³⁾⁴⁾	86 (98,9)	86 (97,7)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	1 (1,1)	2 (2,3)
Unerwünschte Ereignisse	1 (1,1)	2 (2,3)
<i>Übergang in Extensionsstudie (Open-label study)</i>		
Ja	86 (98,9)	86 (97,7)
Nein	1 (1,1)	2 (2,3)
<i>Behandlungsdauer⁵⁾ (Wochen)</i>		
Median (min; max)	24,0 (6,7; 24,7)	24,0 (7,3; 24,9)
<i>Nach Intervall</i>		
> 0 bis ≤ 1 Woche	0	0
>1 bis ≤ 2 Wochen	0	0
>2 bis ≤ 4 Wochen	0	0
> 4 bis ≤ 8 Wochen	1 (1,1)	1 (1,1)
> 8 bis ≤ 12 Wochen	0	0
> 12 bis ≤ 16 Wochen	0	1 (1,1)
> 16 bis ≤ 20 Wochen	0	0
> 20 bis ≤ 24 Wochen	66 (75,9)	65 (73,9)
> 24 Wochen	20 (23,0)	21 (23,9)
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. Die Zuordnung basiert auf der Behandlung, zu der die Patientinnen und Patienten randomisiert wurden.

²⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Zuordnung basiert auf der Behandlung, die die Patientinnen und Patienten tatsächlich erhielten.

³⁾ Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patientinnen und Patienten im FAS.

⁴⁾ Studie beendet = Teilnehmende, die die Visite der Woche 24 abschlossen und entweder die Visite des Sicherheits-Follow-up erhielten oder innerhalb von 28 Tagen in die offene Studie übergangen.

⁵⁾ Die Angaben zur Behandlungsdauer beziehen sich auf das Safety Set.

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

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie109 zu Baseline (FAS)¹⁾

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
<i>Alter zu Baseline²⁾ (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	27,9 (± 11,8) 25,9 (12,2; 58,7)	27,8 (± 11,0) 27,8 (12,7; 51,5)
<i>Altersgruppe zur Screening-Visite (Jahre), n (%)</i> > 12 bis ≤ 18 ≥ 18	25 (28,7) 62 (71,3)	27 (30,7) 61 (69,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	44 (50,6) 43 (49,4)	43 (48,9) 45 (51,1)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß andere	85 (97,7) 3 (3,4)	88 (100,0) 0 (0,0)
<i>Region, n (%)</i> Europa Australien	71 (81,6) 16 (18,4)	74 (84,1) 14 (15,9)
<i>BMI, (kg/m²)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	21,17 (3,43) 21,22 (13,84; 35,56)	21,92 (3,89) 21,28 (15,52; 39,33)
<i>FEV1% zu Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	63,0 (16,7) 62,1 (31,9; 102,7)	64,2 (15,1) 66,1 (35,4; 94,4)
<i>FEV1%-Klassen zu Baseline, n (%)</i> < 40 ≥ 40 bis < 70 ≥ 70 bis ≤ 90 > 90	6 (6,9) 50 (57,5) 26 (29,9) 5 (5,7)	2 (2,3) 52 (59,1) 29 (33,0) 5 (5,7)
<i>Vorherige Verwendung folgender Medikamente³⁾, n (%)</i> Dornase alfa Azithromycin Inhalative Antibiotika Inhalat. Bronchodilatoren Inhalation hypertoner Kochsalzlösung Inhalative Kortikosteroide	62 (71,3) 49 (56,3) 51 (58,6) 75 (86,2) 53 (60,9) 56 (64,4)	72 (81,8) 44 (50,0) 57 (64,8) 79 (89,8) 52 (59,1) 58 (65,9)
<i>Pseudomonas-aeruginosa-Status⁴⁾, n (%)</i> positiv negativ	59 (67,8) 28 (32,2)	58 (65,9) 30 (34,1)

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

²⁾ Baseline ist definiert als die letzte vorhandene Messung vor der ersten Studienmedikation.

³⁾ Beinhaltet Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht wurden.

⁴⁾ 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.

Tabelle 8: Exposition mit der Studienmedikation; in Studie 109 (Safety Set)¹⁾

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
<i>Dauer der Exposition, Wochen</i>		
Mittelwert (SD)	23,7 (1,9)	23,6 (2,2)
Median (min; max)	24,0 (6,7; 24,7)	24,0 (7,3; 24,9)
<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.

Begleitmedikation

Tabelle 9: Begleitmedikation¹⁾ bei mindestens 20 % der Studienpopulation; Studie 109 (FAS)²⁾

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87 n (%)	TEZ/IVA N = 88 n (%)
Pankreatin	80 (92,0)	84 (95,5)
Dornase alfa	62 (71,3)	72 (81,8)
Sodium Chlorid	65 (74,7)	67 (76,1)
Salbutamol	57 (65,5)	57 (64,8)
Azithromycin	48 (55,2)	47 (53,4)
Kolostimethat-Natrium	36 (41,4)	28 (31,8)
Tobramycin	26 (29,9)	36 (40,9)
Paracetamol	27 (31,0)	31 (35,2)
Ursodesoxycholsäure	28 (32,2)	27 (30,7)
Colecalciferol	22 (25,3)	28 (31,8)
Omeprazol	26 (29,9)	24 (27,3)
Ciprofloxacin	15 (17,2)	29 (33,0)
Tocopherol	20 (23,0)	21 (23,9)
Fluticasonpropionat;Sasmeterol Xinafoat	20 (23,0)	18 (20,5)
Ibuprofen	22 (25,3)	16 (18,2)

¹⁾ Die Medikamente wurden im Format WHODrug Global March 2020 B3 kodiert.

²⁾ 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/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor;

2.5.2 Mortalität

Mortalität wurde in Studie 109 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Während der Studienlaufzeit traten keine Todesfälle auf.

2.5.3 Morbidität

Body-Mass-Index

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Body-Mass-Index“ sind in den Tabellen 10 und 11 ergänzend dargestellt.

Tabelle 10: Absolute Veränderung im BMI; Studie 109 (FAS)¹⁾

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
Baseline, n	87	88
Mittelwert (SD)	21,17 (3,43)	21,92 (3,89)
Veränderung zu Woche 24, n	61	62
LS Mittelwert (SE) ²⁾	1,59 (0,13)	0,15 (0,13)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	1,44 [1,07; 1,82]; < 0,0001	

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

²⁾ Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: Behandlung, Visite, Behandlung \times Visite als feste Effekte im Modell und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme von CFTR-Modulatoren bei Screening (ja vs.nein) als Kovariate.

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.

Tabelle 11: Veränderung im BMI-z-Score¹⁾ in der Altersklasse ≤ 20 Jahre; Studie 109 (FAS)²⁾

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
Baseline, n	28	30
Mittelwert (SD)	-0,79 (0,98)	-0,33 (0,95)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n	16	19
LS Mittelwert (SE)	0,47 (0,11)	-0,04 (0,10)
Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,51 [0,20; 0,82]; 0,0018	

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

²⁾ Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet; Behandlung, Visite, Behandlung \times Visite als feste Effekte im Modell und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme von CFTR-Modulatoren bei Screening (ja vs.nein) als Kovariate.

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

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Pulmonale Exazerbationen“ sind in Tabelle 12 dargestellt.

*Tabelle 12: Anzahl Patientinnen und Patienten mit infektiösen pulmonalen Exazerbationen;
Studie 109 (Safety Set)¹⁾*

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87 n (%)	TEZ/IVA N = 88 n (%)	RR ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem Ereignis ³⁾	10 (11,5)	36 (40,9)	0,28 [0,15; 0,53]; < 0,001

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.

³⁾ Die Erhebung der pulmonalen Exazerbationen erfolgte ausschließlich als Preferred Term im Rahmen der Erfassung von UE (siehe Bewertung der Validität des Endpunkts).

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahren wurden Responderanalysen gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 eingereicht. Die zusätzlichen Analysen unter Verwendung einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten Verbesserung als Responderdefinition für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R sowie für die Domänen „Gewichtsprobleme“ und „Gastrointestinale Symptome“ sind in Tabelle 13 dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse zur absoluten Veränderung in Form von Mittelwertdifferenzen sind ergänzend im Anhang dargestellt (Tabelle 22).

*Tabelle 13: Responderanalyse¹⁾ der Symptomdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung);
Studie 109 (FAS)²⁾*

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
Domäne „Atmungssystem“⁽³⁾⁴⁾	n = 87	n = 88
Anzahl der Responder, n (%)	40 (46,0)	9 (10,2)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	4,50 [2,32; 8,69]; < 0,0001	
Domäne „Gewichtsprobleme“⁽³⁾⁶⁾	n = 78	n = 80
Anzahl der Responder, n (%)	22 (28,21)	8 (10,00)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,82 [1,34; 5,95]; 0,0065	
Domäne „Gastrointestinale Symptome“⁽³⁾⁴⁾	n = 87	n = 88
Anzahl der Responder, n (%)	8 (9,20)	9 (10,23)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,89 [0,36; 2,22]; 0,8179	

¹⁾ Verbesserung um mind. 15 Punkte. Auswertungen für Verschlechterungen liegen nicht vor.

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

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

⁴⁾ Gepoolte Version „Kinder von 12 bis 13 Jahren“ und „Jugendliche und Erwachsene“.

⁵⁾ Generalisiertes lineares Modell mit der Variable „Behandlungsgruppe“ unter Verwendung einer Binomialverteilung mit log-link-Funktion.

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; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Subgruppenanalysen für Symptomdomänen des CFQ-R

Für den Faktor „Geschlecht“ zeigten sich in der Domäne „Atmungssystem“ sowie in der Domäne „Gewichtsprobleme“ jeweils Belege für Effektmodifikationen ($p = 0,0255$ bzw. $p = 0,0149$). Für die Domäne „Atmungssystem“ betrug das Relative Risiko (RR) bei männlichen Studienteilnehmenden 18,57 (95%-KI: [2,60; 132,68]; $p = 0,0036$), bei weiblichen Studienteilnehmenden 2,74 (95%-KI: [1,37; 5,53]; $p = 0,0046$). Es zeigte sich in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention. Für die Domäne „Gewichtsprobleme“ zeigte sich bei männlichen Studienteilnehmenden ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention mit einem RR von 12,67 (95%-KI: [1,74; 92,13]; $p = 0,0121$), bei weiblichen Studienteilnehmenden zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem RR von 1,38 (95%-KI: [0,67; 3,36]; $p = 0,4718$).

Für den Faktor „CFTR-Modulator bei Screening“ zeigte sich in der Domäne „Atmungssystem“ ein Beleg für eine Effektmodifikation ($p = 0,0214$). Für Probanden, die CFTR-Modulatoren einnahmen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention mit einem RR von 19,00 (95%-KI: [2,67; 135,06]; $p = 0,0033$), für Probanden, die keine CFTR-Modulatoren einnahmen, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention mit einem RR von 2,68 (95%-KI: [1,32; 5,45]; $p = 0,0065$).

Für andere Faktoren zeigten sich für diese Domänen keine Belege für Effektmodifikationen. Für die Domäne „Gastrointestinale Symptome“ zeigte sich für keinen Faktor ein Beleg für eine Effektmodifikation.

2.5.4 Lebensqualität

CFQ-R

Die Ergebnisse der Analysen unter Verwendung einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten Verbesserung als Responderdefinition für Domänen des CFQ-R, die in der Nutzenbewertung der Lebensqualität zugeordnet werden, sind in Tabelle 14 dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse zur absoluten Veränderung in Form von Mittelwertdifferenzen sind ergänzend im Anhang dargestellt (Tabelle 23).

Tabelle 14: Responderanalysen¹⁾ der Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R²⁾ (Selbsteinschätzung); Studie 109 (FAS)³⁾

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
Domäne „Vitalität“⁴⁾	n = 78	n = 80
Anzahl der Responder, n (%)	25 (32,05)	13 (16,25)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,97 [1,09; 3,57]; 0,0248	
Domäne „Rollenfunktion“⁴⁾	n = 78	n = 80
Anzahl der Responder, n (%)	16 (20,51)	5 (6,25)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,28 [1,26; 8,52]; 0,0147	
Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“⁴⁾	n = 78	n = 80
Anzahl der Responder, n (%)	26 (33,33)	8 (10,00)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,33 [1,61; 6,91]; 0,0012	

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“²⁾	n = 87	n = 88
Anzahl der Responder, n (%)	24 (27,59)	7 (7,95)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,47 [1,58, 7,63]; 0,0020	
Domäne „Gefühlslage“	n = 87	n = 88
Anzahl der Responder, n (%)	8 (9,20)	6 (6,82)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,35 [0,49; 3,72]; 0,5640	
Domäne „Körperbild“	n = 87	n = 88
Anzahl der Responder, n (%)	11 (12,64)	8 (9,09)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,39 [0,59; 3,29]; 0,4528	
Domäne „Essstörungen“	n = 87	n = 88
Anzahl der Responder, n (%)	11 (12,64)	5 (5,68)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,22 [0,81; 6,14]; 0,1224	
Domäne „Therapiebelastung“	n = 87	n = 88
Anzahl der Responder, n (%)	19 (21,84)	8 (9,09)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,40 [1,11; 5,19]; 0,0259	
Domäne „Soziale Einschränkungen“	n = 87	n = 88
Anzahl der Responder, n (%)	10 (11,49)	3 (3,41)
Relatives Risiko ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,37 [0,96; 11,83]; 0,0578	

¹⁾ Verbesserung um mind. 15 Punkte. Auswertungen für Verschlechterungen liegen nicht vor.

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

³⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

⁴⁾ Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.

⁵⁾ Generalisiertes lineares Modell mit der Variable „Behandlungsgruppe“ unter Verwendung einer Binomialverteilung mit log-link-Funktion.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Subgruppenanalysen für Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R

Für keine Domäne zur Lebensqualität zeigte sich für einen Faktor ein Beleg für eine Effektmodifikation.

2.5.5 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 24 Wochen. Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor. UE, die 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.

Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE¹⁾; Studie 109 (Safety Set)²⁾

Patienten mit mindestens einem ...	IVA/TEZ/ELX N = 87 n (%)	TEZ/IVA N = 88 n (%)	RR ³⁾ [95%-KI]; p-Wert
UE	77 (88,5)	75 (85,2)	– ⁴⁾
UE CTCAE-Grad ≥ 3	6 (6,9)	4 (4,5)	1,52 [0,44; 5,19]; 0,507
SUE	4 (4,6)	6 (6,8)	0,67 [0,27; 2,31]; 0,53
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (1,1)	2 (2,3)	0,51 [0,05; 5,48]; 0,575

¹⁾ UE, die 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, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

³⁾ Darstellung in Modul 4 ohne Angabe zur genauen Berechnung von RR und p-Wert.

⁴⁾ Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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.

UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme nach Systemorganklasse und Preferred Term sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: UE mit Inzidenz ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Ereignissen und ≥ 1 % Inzidenz nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term; Studie 109 (Safety Set)¹⁾

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	IVA/TEZ/ELX N = 87 n (%)	TEZ/IVA N = 88 n (%)	RR ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	48 (55)	51 (58)	0,95 [0,73; 1,23]; 0,711
Nasopharyngitis	17 (20)	13 (15)	1,32 [0,68; 2,56]; 0,405
Infektionen der oberen Atemwege	9 (10)	5 (6)	1,82 [0,64; 5,21]; 0,264
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	45 (52)	44 (50)	1,03 [0,77; 1,38]; 0,820
Husten	11 (13)	23 (26)	0,48 [0,25; 0,93]; 0,030
Oropharyngealer Schmerz	11 (13)	7 (8)	1,59 [0,65; 3,91]; 0,313
Vermehrter Auswurf	10 (11)	16 (18)	0,63 [0,30; 1,32]; 0,220
Erkrankungen des Nervensystems	30 (34)	23 (26)	1,32 [0,84; 2,08]; 0,233
Kopfschmerzen	25 (29)	18 (20)	1,40 [0,83; 2,38]; 0,207
Gastrointestinale Erkrankungen	25 (29)	25 (28)	1,01 [0,63; 1,62]; 0,962
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (23)	4 (5)	5,06 [1,80; 14,19]; 0,002
Untersuchungen	13 (15)	18 (20)	0,73 [0,38; 1,40]; 0,343
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	13 (15)	13 (15)	1,01 [0,50; 2,06]; 0,975

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	IVA/TEZ/ELX N = 87 n (%)	TEZ/IVA N = 88 n (%)	RR ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (9)	12 (14)	0,67 [0,29; 1,57]; 0,360
Psychiatrische Erkrankungen	5 (6)	10 (11)	0,51 [0,18; 1,42]; 0,195

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; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor.

Es traten keine SUE oder UE vom Schweregrad ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem der Studienarme nach Systemorganklasse und Preferred Term auf.

Erhöhte Transaminasen

Erhöhte Transaminasen wurden als UE von besonderem Interesse analysiert. Die Ergebnisse sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: UE von besonderem Interesse¹⁾: Erhöhte Transaminasen; Studie 109 (Safety Set)²⁾

UE von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen	IVA/TEZ/ELX N = 87 n (%)	TEZ/IVA N = 88 n (%)	RR ³⁾ [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem Ereignis ⁴⁾	6 (6,9)	1 (1,1)	6,07 [0,75; 49,37]; 0,092
Personen mit erhöhten Transaminasen Grad ≥ 3 oder 4	0	0	-
Personen mit erhöhten Transaminasen der Kategorie SUE	1 (1,15)	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.

⁴⁾ Alle Ereignisse wurden dem Schweregrad 1 oder 2 zugeordnet.

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; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Hautausschlag

Hautausschläge wurden als UE von besonderem Interesse analysiert. Die Ergebnisse sind Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: UE von besonderem Interesse¹⁾: Hautausschlag; Studie 109 (Safety Set)²⁾

UE von besonderem Interesse: Hautausschlag	IVA/TEZ/ELX N = 55 n (%)	TEZ/IVA N = 52 n (%)	RR ³⁾ [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem Ereignis ⁴⁾	11 (12,6)	2 (2,3)	5,56 [1,27; 24,37]; 0,023
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 pruritisch, Ausschlag follikulär, Ausschlag pustulös, Ausschlag generalisiert, knochenförmiger Ausschlag, Drogeneruption, 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 atopic, 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, Okulomukokutaner 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.

⁴⁾ Alle Ereignisse wurden dem Schweregrad 1 oder 2 zugeordnet.

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

Subgruppenanalysen zur Sicherheit

Für die Systemorganklasse „Skin and subcutaneous tissue disorders“ liegt für den Faktor Geschlecht ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p = 0,011$). In der Subgruppe der Männer zeigte sich ein RR von 24,44 (95%-KI: [1,49; 400,4]; $p = 0,025$) für das Auftreten mindestens eines Ereignisses in der Systemorganklasse; in der Subgruppe der Frauen zeigte sich ein RR von 2,09 (95%-KI: [0,68; 6,45]; $p = 0,198$).

Für andere UE zeigte sich für keinen Faktor ein Beleg für eine Effektmodifikation.

3 Fazit

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.

Das vorliegende Amendment zur Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor plus Ivacaftor basiert auf der zulassungsbegründenden Studie VX18-445-109, einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 24-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 (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 109

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	0,28 [0,15; 0,53]; < 0,001	↑
<i>Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R¹⁾</i> Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	4,50 [2,32; 8,69]; < 0,0001	↑↑
<i>Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R¹⁾³⁾</i> Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,82 (1,34; 5,95); 0,0065	↑↑
<i>Domäne „Gastrointestinale Symptome“ des¹⁾ CFQ-R</i> Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,89 (0,36; 2,22); 0,8179	↔
Lebensqualität		
<i>Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R¹⁾</i> Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,47 (1,58; 7,63); 0,0020	↑↑
<i>Domäne „Vitalität“ des CFQ-R¹⁾³⁾</i> Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,97 [1,09; 3,57]; 0,0248	↑↑
<i>Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R¹⁾</i> Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,35 (0,49; 3,72); 0,5640	↔
<i>Domäne „Körperbild“ des CFQ-R¹⁾</i> Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,39 (0,59; 3,29); 0,4528	↔
<i>Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R¹⁾</i> Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,22 (0,81; 6,14); 0,1224	↔

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA	Effekt
Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R ¹⁾ Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,40 (1,11; 5,19); 0,0259	↑↑
Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R ¹⁾³⁾ Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,33 (1,61; 6,91); 0,0012	↑↑
Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R ¹⁾³⁾ Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,28 (1,26; 8,52); 0,0147	↑↑
Domäne „Soziale Einschränkungen“ des CFQ-R ¹⁾ Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,37 (0,96; 11,83); 0,0578	↔
Sicherheit		
UE des Grades ≥ 3 oder 4, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	6 (6,9) vs. 4 (4,5) 1,52 [0,44; 5,19]; 0,507	↔
SUE, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	4 (4,6) vs. 6 (6,8) 0,67 [0,27; 2,31]; 0,53	↔
UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	1 (1,1) vs. 2 (2,3) 0,51 [0,05; 5,48]; 0,575	↔
UE von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	6 (6,9) vs. 1 (1,1) 6,07 [0,75; 49,37]; 0,092	↔
UE von besonderem Interesse: Hautausschlag, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	11 (12,6) vs. 2 (2,3) 5,56 [1,27; 24,37]; 0,023	↓

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

²⁾ Responderanalyse mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte.

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; 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, Burns JL.** Exacerbations in cystic fibrosis; 1: epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007;62(4):360-367.
5. **Goss CH, Quittner AL.** Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(4):378-386.
6. **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.
7. **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.
8. **Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al.** CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000(314):1-27.
9. **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.
10. **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.
11. **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.
12. **Quittner AL.** Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4(6):326-331.
13. **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.
14. **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.
15. **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.
16. **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.

17. **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.
18. **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.
19. **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.
20. **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.
21. **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.
22. **Vertex Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Addendum zu Modul 4B; Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio): Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind [unveröffentlicht]. 16.09.2020.
23. **Vertex Pharmaceuticals.** A Phase 3b, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in cystic fibrosis subjects, homozygous for F508del, VX18-445-109; Clinical Study Protocol [unveröffentlicht]. 16.10.2020.
24. **Vertex Pharmaceuticals.** A Phase 3b, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in cystic fibrosis subjects, homozygous for F508del, VX18-445-109; Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 02.08.2020.
25. **Vertex Pharmaceuticals.** A Phase 3b, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445/Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in cystic fibrosis subjects, homozygous for F508del, VX18-445-109; Clinical Study Protocol [unveröffentlicht]. 30.05.2019.
26. **Vertex Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Kaftrio® Anwendungsgebiet B - homozygot bzgl. F508del-Mutation [unveröffentlicht]. 21.12.2020.
27. **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 24 sind Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 20: Absolute Veränderung des FEV1% (FAS)¹⁾

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
Baseline ²⁾ , n Mittelwert (SD)	87 63,0 (16,7)	88 64,2 (15,1)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	86 11,2 (0,7)	87 1,0 (0,7)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	10,2 [8,2; 12,1]; < 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 Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme eines CFTR-Modulators bei Screening (ja vs. nein); zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung \times Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

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.

Absolute Veränderung des Schweißchlorids

Die Ergebnisse des ergänzend dargestellten Endpunkts „Absolute Veränderung des Schweißchlorids“ von Baseline bis Woche 24 sind Tabelle 21 zu entnehmen.

Tabelle 21: Absolute Veränderung des Schweißchlorids (FAS)¹⁾

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
Baseline ²⁾ , n Mittelwert (SD)	87 89,0 (12,2)	88 89,8 (11,7)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	87 -46,2 (1,3)	88 -3,4 (1,2)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	-42,8 [-46,2; -39,3]; < 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 Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme eines CFTR-Modulators bei Screening (ja vs. nein); zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung \times Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

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.

Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R – Ergebnisse der Mittelwertanalysen

Die Veränderungen in den Morbiditätsdomänen des selbstberichteten CFQ-R sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Absolute Veränderung in den Symptom-Domänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 109 (FAS)¹⁾

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
Domäne „Atmungssystem“⁽²⁾		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	87 71,21 (19,57)	88 73,14 (17,56)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	87 17,10 (1,50)	88 1,21 (1,49)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	15,88 [11,71; 20,06]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	1,13 [0,81; 1,45]	
Domäne „Gewichtsprobleme“⁽²⁾⁵⁾		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	78 81,62 (29,74)	80 85,0 (24,25)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	78 8,87 (2,27)	80 -0,97 (2,24)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	9,84 [3,59; 16,10]; 0,0022	
Hedges' g [95%-KI]	0,49 [0,17; 0,81]	
Domäne „Gastrointestinale Symptome“⁽²⁾		
Baseline ³⁾ , n Mittelwert (SD)	87 84,55 (18,90)	88 85,86 (15,96)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	87 0,12 (1,38)	88 -0,67 (1,38)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,79 [-3,06; 4,63]; 0,687	

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 mit Behandlung, Visite, Behandlung \times Visite als feste Effekte im Modell und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme von CFTR-Modulatoren bei Screening (ja vs. nein) als Kovariate.

⁵⁾ 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.

Lebensqualität gemessen anhand des CFQ-R – Ergebnisse der Mittelwertanalysen

Die Veränderungen der Lebensqualität beurteilt anhand der selbstberichteten Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R sind in Tabelle 23 dargestellt. Die Domänen „Vitalität“, „Rollenfunktion“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ sind nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.

Tabelle 23: Absolute Veränderung der Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R¹⁾ (Selbsteinschätzung); Studie 109 (FAS)²⁾

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“		
Baseline, n Mittelwert (SD)	87 75,80 (23,55)	88 79,10 (19,96)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	87 9,02 (1,36)	88 0,90 (1,36)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	8,12 [4,32; 11,92]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,63 [0,33, 0,94]	
Domäne „Vitalität“³⁾		
Baseline, n Mittelwert (SD)	78 59,19 (22,50)	80 59,90 (16,72)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	78 10,15 (1,81)	80 2,89 (1,78)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	7,26 [2,29; 12,23]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,45 [0,14; 0,77]	
Domäne „Gefühlslage“		
Baseline, n Mittelwert (SD)	87 79,96 (17,75)	88 81,72 (15,12)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	87 0,98 (1,22)	88 -2,89 (1,22)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI] ; p-Wert	3,87 [0,47, 7,28]; 0,0262	
Hedges' g [95%-KI]	0,34 [0,04; 0,64]	
Domäne „Körperbild“		
Baseline, n Mittelwert (SD)	87 75,86 (26,48)	88 75,76 (22,64)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	87 3,31 (1,38)	88 0,46 (1,37)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,85 [-0,99; 6,69]; 0,1449	
Domäne“ Essstörungen“		
Baseline, n Mittelwert (SD)	87 90,17 (17,97)	88 91,29 (15,39)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	87 4,36 (1,29)	88 0,34 (1,29)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	4,03 [0,42; 7,64]; 0,0291	
Hedges' g [95%-KI]	0,33 [0,03; 0,63]	

Studie 109	IVA/TEZ/ELX N = 87	TEZ/IVA N = 88
Domäne „Therapiebelastung“		
Baseline, n	87	88
Mittelwert (SD)	61,30 (19,01)	60,98 (23,70)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n	87	88
LS Mittelwert (SE)	7,45 (1,33)	1,61 (1,33)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI] ; p-Wert	5,84 [2,12; ,9.56]; 0,0023	
Hedges' g [95%-KI]	0,47 [0,17; 0,77]	
Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“⁽³⁾		
Baseline, n	78	80
Mittelwert (SD)	63,96 (22,09)	64,17 (21,29)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n	78	80
LS Mittelwert (SE)	9,44 (1,71)	0,25 (1,68)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	9,18 [4,48; 13,88]; 0,0002	
Hedges' g [95%-KI]	0,61 [0,29; 0,93]	
Domäne „Rollenfunktion“⁽³⁾		
Baseline, n	78	80
Mittelwert (SD)	78,95 (18,60)	80,66 (20,29)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n	78	80
LS Mittelwert (SE)	5,39 (1,57)	-1,18 (1,55)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	6,57 [2,27; 10,88]; 0,0030	
Hedges' g [95%-KI]	0,47 [0,16; 0,79]	
Domäne „Soziale Einschränkungen“		
Baseline, n	87	88
Mittelwert (SD)	70,34 (18,87)	71,41 (16,34)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n	87	88
LS Mittelwert (SE)	-0,68 (1,42)	-6,03 (1,41)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI] ; p-Wert	5,36 [1,41; 9,31]; 0,0082	
Hedges' g [95%-KI]	0,40 [0,10; 0,70]	

¹⁾ Selbsteinschätzung; Score: 0–100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität.

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

³⁾ Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.

⁴⁾ Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: Behandlung, Visite, Behandlung \times Visite als feste Effekte im Modell und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme von CFTR-Modulatoren bei Screening (ja vs. nein) als Kovariate.

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.