

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

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

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	8
2.3 Endpunkte.....	13
2.3.1 Mortalität.....	13
2.3.2 Morbidität.....	14
2.3.3 Lebensqualität	21
2.3.4 Sicherheit.....	22
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	24
2.3.6 Statistische Methoden	24
2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	26
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	28
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	28
3.2 Mortalität.....	32
3.3 Morbidität	32
3.4 Lebensqualität.....	35
3.5 Sicherheit.....	37
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	43
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von IVA/TEZ/ELX plus IVA (AWG A)...	43
4.2 Design und Methodik der Studie.....	43
4.3 Mortalität	45
4.4 Morbidität	45
4.5 Lebensqualität.....	46
4.6 Sicherheit.....	47
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	48
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	49
Referenzen	51
Anhang	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie 102	8
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention der Studie 102.....	11
Tabelle 4:	Wesentliche Änderungen am globalen Protokoll	12
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung	13
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 102	24
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der Studie 102	26
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 102	27
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben zur Studie 102	28
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 102 zu Baseline (FAS).....	29
Tabelle 11:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie 102 (Safety Set).....	30
Tabelle 12:	Begleitmedikation bei mindestens 20 % in mindestens einem der beiden Studienarme; Studie 102 (FAS).....	31
Tabelle 13:	Absolute Veränderung im BMI; Studie 102 (FAS) ¹⁾	32
Tabelle 14:	Veränderung im BMI-z-Score in der Altersklasse ≤ 20 Jahre; Studie 102 (FAS)	32
Tabelle 15:	Pulmonale Exazerbationen bis Woche 24; Studie 102 (FAS)	33
Tabelle 16:	Absolute Veränderung der Symptomdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 102 (FAS)	34
Tabelle 17:	Absolute Veränderung der Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 102 (FAS)	35
Tabelle 18:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie 102 (Safety Set)	37
Tabelle 19:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Ereignisse und ≥ 1 % Inzidenz nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term; Studie 102 (Safety Set)	38
Tabelle 20:	UE Grad ≥ 3 oder 4 mit Inzidenz ≥ 1 %; Studie 102 (Safety Set)	40
Tabelle 21:	SUE ²⁾ mit Inzidenz ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm; Studie 102 (Safety Set)	40
Tabelle 22:	UE von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen; Studie 102 (Safety Set)	41
Tabelle 23:	UE von besonderem Interesse: Hautausschlag; Studie 102 (Safety Set).....	42
Tabelle 24:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse nach 24-wöchiger Behandlung der Studie 102	49
Tabelle 25:	Absolute Veränderung des FEV1%; Studie 102 (FAS)	53
Tabelle 26:	Absolute Veränderung des Schweißchlorids; Studie 102 (FAS)	53

Abkürzungsverzeichnis

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

Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

1 Fragestellung

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

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

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

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

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

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff				
VX16-445-001	Ja	Nein	Nein	Abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, parallele Phase-I/II-Studie bei Personen mit CF im Alter von ≥ 18 Jahren. Die Studie untersuchte PK, PD, Wirksamkeit und Sicherheit der IVA/TEZ/ELX-Kombination. Im Interventionsarm wurde die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX mit einer Dosierung von 50, 100 oder 200 mg ELX qd ohne das Therapieregime mit Ivacaftor als Monosubstanz verabreicht. Aufgrund der kurzen Studiendauer (4-wöchig), einem vorhandenen RCT mit 24 Wochen Behandlungsdauer (Studie 102) und aufgrund der Abweichungen von der FI in Bezug auf die Kombination mit Ivacaftor wird die Studie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.
VX17-445-102 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
VX17-445-105	Ja	Ja	Nein	Laufende, einarmige, multizentrische Phase-III-Rollover-Studie (Verlängerungsstudie der Studien VX17-445-102 und VX17-445-103). Der Therapiearm umfasst IVA/TEZ/ELX 150 / 100 / 200 mg, oral qd (morgens) plus IVA 150 mg (abends). Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen zwei Interimsanalysen der Verlängerungsstudie vor (IA1 und IA2). Die mediane Expositionsdauer in Studie VX17-445-105 beträgt für IA2 36,5 Wochen mit einer Spannweite von 1,4 bis 55,4 Wochen. Finale Ergebnisse liegen noch nicht vor. Während die Wirksamkeitseindpunkte nach Ursprungsstudie und somit nach AWG A und B getrennt dargestellt werden, findet sich dies nicht für die Sicherheitseindpunkte. Da somit die Studie VX17-445-105 für die bewertungsrelevante Population der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich (nicht vergleichende) Aussagen zur Wirksamkeit, aber nicht zur Sicherheit, zulässt und die unkontrollierten Daten eine sehr niedrige Aussagekraft besitzen, wird

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
				die Studie unter Berücksichtigung der vorliegenden randomisierten kontrollierten Daten über 24 Wochen (Studie 102) nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

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

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

- Herstellerdossier zu IVA/TEZ/ELX
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie VX17-445-102 [23,24,26] [25]
- Publikationen zum Wirkstoff [9]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für IVA/TEZ/ELX basieren auf der Zulassungsstudie VX17-445-102 (NCT03525444; nachfolgend als Studie 102 bezeichnet). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 102

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie 102 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 IVA¹⁾ im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich).</p> <p><u>Die Studie umfasste folgende Studienperioden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: 28 Tage Das Screening (Tag -28 bis Tag -1) erfolgte innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Screening-Bewertungen wurden durchgeführt, um zu bestätigen, dass die Studienteilnehmenden die Einschlusskriterien der Studie erfüllen.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Behandlungsperiode: 24 Wochen Der Behandlungszeitraum wurde randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt (Tag 1 bis Woche 24). Die Randomisierung erfolgte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments während des Behandlungszeitraums und konnte entweder an Tag 1 oder Tag -1 erfolgen. Studienteilnehmende, die die Behandlung mit dem Studienmedikament vorzeitig abbrachen, blieben vom Zeitpunkt des Abbruchs der Behandlung mit dem Studienmedikament bis zur letzten geplanten Studienvisite in der Studie und schlossen die Bewertungen für alle Studienvisiten ab. • Safety-Follow-up: 28 Tage Die Safety-Follow-up-Visite fand 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 abbrachen. In die Verlängerungsstudie VX17-445-105 konnten Studienteilnehmende übergehen, die die Studienvisite zu Woche 24 abgeschlossen hatten und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche (≥ 12 Jahre) und Erwachsene mit bestätigter CF-Diagnose. • Heterozygote Ausprägung mit einer F508del-Mutation auf dem einen Allel und einer MF-Mutation auf dem anderen Allel des CFTR-Gens (Bestätigung des Genotyps beim Screening¹⁾). • FEV1% ≥ 40 und ≤ 90 % vorhergesagter Mittelwert für Alter, Geschlecht und Größe (gemäß ATS-Standards). • Stabile CF-Erkrankung (Beurteilung gemäß Prüferpersonal). • Bereitschaft ein stabiles CF-Behandlungsschema bis zum Studienende beizubehalten. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangene Komorbiditäten, die nach Ermessen des ärztlichen Studienpersonals die Studienergebnisse beeinflussen können oder ein zusätzliches Risiko für Patientinnen und Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation bergen. Zum Beispiel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinisch signifikante Leberzirrhose mit/ohne portale Hypertension. ○ Organ- oder hämatologische Transplantation. ○ Alkohol- oder Drogenmissbrauch im vergangenen Jahr, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Cannabis, Kokain und Opiate, nach Einschätzung des Studienpersonals. ○ Krebs, mit Ausnahme von Plattenepithelkarzinom, Basalzell-Hautkrebs und Zervixkarzinom in situ im Stadium 0 (alle 3 mit keinem Rezidiv in den letzten 5 Jahren). • Abnormale Laborwerte beim Screening <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin < 10 g/dl ○ AST, ALT, GGT ALP $\geq 3 \times$ ULN ○ Bilirubin gesamt $\geq 2 \times$ ULN ○ Abnorme Nierenfunktion, definiert als GFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² für Erwachsene und ≤ 45 ml/min/1,73 m² für Jugendliche. • Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, Lungenexazerbation oder Änderung der Therapie (einschließlich Antibiotika) bei sinopulmonaler Krankheit innerhalb von 28 Tagen vor erstmaliger Einnahme der Studienmedikation. • Lungeninfektion mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des Lungenstatus assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus).

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung verbotener Medikamente (siehe Tabelle 3). • Schwangere oder Stillende. • Akute Erkrankung innerhalb von 14 Tagen (nicht im Zusammenhang mit CF, z. B. Gastroenteritis) vor erstmaliger Einnahme der Studienmedikation.
Intervention und Zahl der Patienten	Randomisiert: 405 Patientinnen/Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe (IVA/TEZ/ELX plus IVA): N = 201 • Kontrollgruppe (Placebo): N = 204 Behandlung/Intervention erhalten: 403 Patientinnen/Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe (IVA/TEZ/ELX plus IVA): N = 200 • Kontrollgruppe (Placebo): N = 203
Ort und Zeitraum der Durchführung	Ort der Durchführung Die Studie wurde an 110 Studienzentren in 13 Ländern durchgeführt: Australien, Kanada, Italien, Frankreich, Niederlande, Belgien, Deutschland, Österreich, Tschechien, Schweden, Griechenland, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika. Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 15.06.2018 • Einschluss letzte/r Patient/in: k. A. • Letzte Visite letzte/r Patient/in: 24.04.2019 Datenschnitte <ul style="list-style-type: none"> • 02.05.2018 (primäre Analyse) • k. A. (Zusatzanalysen) • 02.07.2019 (finaler Studienbericht)
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des FEV1% bis Woche 4 gegenüber Baseline [globales Protokoll] • Absolute Veränderung FEV1% bis Woche 24 gegenüber Baseline [europäisches Protokoll; Anpassung erfolgte auf Anfrage des CHMP, Version 30.10.2018] Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des FEV1% bis Woche 24 gegenüber Baseline • Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24 • Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 24 gegenüber Baseline • Absolute Veränderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline • Absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 gegenüber Baseline • Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 4 gegenüber Baseline • Absolute Veränderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R bis Woche 4 gegenüber Baseline Weitere sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 24 • Absolute Veränderung des z-Scores des BMI in Woche 24 gegenüber Baseline • Absolute Veränderung des Körpergewichts in Woche 24 gegenüber Baseline • Sicherheit • Pharmakodynamik

Charakteristikum	Beschreibung
	Zusätzlich Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung der CFQ-R-Scores der nicht-respiratorischen Domänen von Baseline bis Woche 24 • Absolute Veränderung des TSQM von Baseline bis Woche 24 (nur für Personen im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit Datum der Einwilligung) • Veränderungen der Entzündungsmediatoren von Baseline bis Woche 24 • Veränderungen in der mikrobiologischen Analyse von Baseline bis Woche 24
Subgruppenanalysen	<p>Für den primären Endpunkt waren a priori folgende Subgruppenanalysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≥ 12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • FEV1% bei Baseline (< 70 vs. ≥ 70) • Region (Europa (einschließlich Australien) vs. Nordamerika) • Vorherige Verwendung des inhalierten Antibiotikums (ja vs. nein) • Vorherige Verwendung von Dornase alfa (ja vs. nein) • Vorherige Anwendung eines inhalativen Bronchodilatators (ja vs. nein) • Vorherige Verwendung von inhalierter hypertoner Kochsalzlösung (ja vs. nein) • Vorherige Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden (ja vs. nein) <p>Im SAP (Version 3.0) vom 25.09.2018 wurden für den primären Endpunkt zusätzlich folgende Subgruppenanalysen aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Anwendung von Azithromycin (ja vs. nein) • Infektion mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb der letzten zwei Jahre vor Screening (ja vs. nein)

¹⁾ Eine Mutation wird als MF-Mutation angesehen, wenn sie mindestens eine der nachfolgenden zwei Kriterien erfüllt: (1) Biologische Plausibilität von keinem translatierten Protein (genetische Sequenz sagt die vollständige Abwesenheit von CFTR-Protein voraus) oder (2) In-vitro-Tests, die eine mangelnde Reaktion auf TEZ, IVA oder TEZ/IVA belegen, sowie Nachweise der klinischen Schwere auf Populationsbasis (wie in großen Patientenregistern angegeben).

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ATS: American Thoracic Society / European Respiratory Society; CF: Zystische Fibrose; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; IVA: Ivacaftor; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; k. A.: keine Angabe; MF: Minimalfunktion; SAP: Statistischer Analyseplan; TEZ: Tezacaftor; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; ULN: Upper Limit of Normal.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der Studie 102

IVA/TEZ/ELX	Placebo
<u>Dosierung:</u> Zweimalige Fixkombination IVA/TEZ/ELX mit je 75 / 50 / 100 mg, oral qd (morgens) plus IVA je 150 mg, oral qd im Abstand von 12 Stunden (abends)	<u>Dosierung:</u> Zweimalig Placebo, oral qd (morgens) plus einmalig Placebo im Abstand von 12 Stunden (abends)
<u>Darreichungsform:</u> Filmdolette ¹⁾	<u>Darreichungsform:</u> Filmdolette ¹⁾
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Mäßige und starke CYP3A-Induktoren • Moderate und starke CYP3A-Inhibitoren (außer Ciprofloxacin) • Sensitive OATP1B1-Substrate • CFTR-Modulatoren 	

IVA/TEZ/ELX	Placebo
Erlaubte Begleitmedikation Die Studie ermöglichte die Verabreichung des Studienmedikaments vor dem Hintergrund einer Standardtherapie. Stabile Medikations- und Supplementationsschemata für CF waren erlaubt, wenn sich zwischen 28 Tagen vor Tag 1 und dem Abschluss der Studienteilnahme keine Änderungen ergaben. Neue chronische Therapien konnten ab 28 Tagen vor Visite an Tag 1 bis zum Abschluss der Studienteilnahme nicht mehr eingeleitet werden. Personen, die kontinuierlich inhalierte Antibiotika einnahmen, blieben während der gesamten Studiendauer auf dem Schema; Personen, die ein Antibiotikum ein- oder absetzen oder zwischen zwei verschiedenen inhalativen Antibiotika wechseln, sollten das vorherige Schema beibehalten. Personen konnten Dosen von Prednison oder Prednisolon bis zu 10 mg/Tag kontinuierlich oder bis zu 60 mg täglich über bis zu 5 Tage erhalten. Bronchodilatoren waren erlaubt, sollten jedoch erst nach der Spirometriebeurteilung eingenommen werden.	

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

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

Protokolländerungen der Studie 102

Das Originalprotokoll erschien am 1. Februar 2018. Danach gab es zwei Änderungen am globalen Protokoll (Tabelle 4) und darüber hinaus Protokolländerungen für einzelne Länder. Für Studie 102 beschreibt der pU ein europäisches Protokoll. Der Unterschied zwischen globalem und europäischem Protokoll besteht darin, dass der primäre Wirksamkeitsendpunkt für das globale Protokoll nach 4 Wochen bewertet wurde, während im europäischen Protokoll der primäre Endpunkt nach 24 Wochen bewertet wurde.

Tabelle 4: Wesentliche Änderungen am globalen Protokoll

Protokollversion	Wesentliche Änderungen
Version 1.0 vom 01.02.2018	-
Version 2.0 vom 13.04.2018 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Studienmedikation, indem IVA anstelle von VX-561 mit detaillierten Angaben zur Dosierung hinzugefügt wurde. • Hinzufügen einer PK-Untersuchung zwei Stunden nach klinischer Dosierung. • Hinzufügen von Informationen bzgl. Therapieunterbrechung aufgrund von Hautausschlag; Verdeutlichen, dass keine Dosis-anpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten erlaubt sind. • Hinzufügen eines Dienstleisters für die Modellierung und Simulation zur Liste der Personen, für die die Verblindung aufgehoben werden kann. • Aktualisierung des Abschnitts über den SAP. • Anpassen der Kategorien von geeigneten Mutationen, um die Definition des Appendix besser wiederzugeben.
Version 3.0 vom 19.07.2018 ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Entfernen von G6PD-Mangel und vorherige Hämolyse als Ausschlusskriterien. • Aktualisierung von Regeln zur Unterbrechung der Studienmedikation.

¹⁾ Vor Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden.

²⁾ Anzahl der vor diesen Änderungen eingeschlossenen Studienteilnehmenden unklar.

Abkürzungen: IVA: Ivacaftor; PK: Pharmakokinetik; SAP: Statistischer Analyseplan.

2.3 Endpunkte

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

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

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

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

²⁾ Primärer Endpunkt.

³⁾ Der Endpunkt wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

⁴⁾ Die Symptomdomäne „Atmungssystem“ des CFQ-R wird ebenso wie die Domänen „Gewichtsprobleme“ und „Gastrointestinale Symptome“ in der Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet.

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

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Anzahl der Todesfälle bis Woche 24.

Erhebungszeitpunkte

Kontinuierliche Erhebung; zu Baseline, Tag 15, Woche 4, 8, 12, 16, 24, bei vorzeitigem Abbruch/ Behandlungsende und Safety-Follow-up (28 Tage nach letzter Dosis).

Auswertung

Auf Basis des 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 [10]. 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.

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

Die Studienteilnehmenden bzw. ihre Eltern/Erziehungsberechtigten sollten während der jeweiligen Behandlungsperiode (Tag 1 bis Woche 24) nicht über ihre studienbezogenen Spirometrie-Ergebnisse informiert werden, unabhängig davon, ob die Person die Behandlung vorzeitig abbricht. Die Ermittlung der für Alter, Geschlecht und Größe standardisierten FEV1%-Werte (Normwerte) basierte auf der Hankinson-Gleichung [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

Zu Screening, Baseline, Tag 15, Woche 4, 8, 12, 16, 24, bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende und im Safety-Follow-up (28 Tage nach letzter Dosis).

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

Zu Baseline, Tag 15, Woche 4, 8, 12, 16, 24, bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende und Safety-Follow-up (28 Tage nach letzter Dosis) erhoben.

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 [1,21]. Die Untersuchung des Parameters folge zudem den aktuellen Richtlinien der European Medicines Agency (EMA) [2]. Daten, die zeigen, dass der BMI ein validierter Surrogatendpunkt für Mortalität oder Entwicklungsstörungen sei, legt der pU nicht vor. Zudem ist unklar, ob der BMI ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist.

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

Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Anzeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) erforderlich machten:

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

In Modul 4 wurden die Zahl der Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „Jedwede pulmonale Exazerbation“, „Pulmonale Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in jeder der drei Kategorien dargestellt. Die Studienteilnehmenden wurden über geplante und ungeplante Krankenhausaufenthalte von ≥ 24 Stunden, die während der Studie aufgetreten sind, befragt. Die Daten der Krankenhausaufenthalte und die Gründe für die Krankenhausaufenthalte wurden dokumentiert.

Erhebungszeitpunkte

Zu Baseline, Tag 15, Woche 4, 8, 12, 16, 24, bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende und Safety-Follow-up (28 Tage nach letzter Dosis).

Auswertung

Auf Basis des FAS bis Woche 24.

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. Zudem stellen Hospitalisierungen einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Eine Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation kann als Ausdruck eines schweren Exazerbationsereignisses interpretiert werden. Die Antibiotikatherapie i. v. aufgrund pulmonaler Exazerbation lässt hingegen keine

wieteren patientenrelevanten Aussagen (z. B. Aussagen über schwere Exazerbationen) zu und ist bereits durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierung führen, abgebildet.

Zusammenfassend werden in der Nutzenbewertung die Endpunkte „Pulmonale Exazerbationen“ und „Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation“, nicht jedoch die Definition Antibiotikatherapie i.v. aufgrund pulmonaler Exazerbation, berücksichtigt.

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist unsicher. Die externe Validität des Endpunktes kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

Absolute Veränderung des Schweißchlorids

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

Operationalisierung

Beschreibung

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

Erhebungszeitpunkte

Zu Screening, Baseline, Woche 4, 8, 12, 16, 24, bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende und Safety-Follow-up (28 Tage nach letzter Dosis).

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 102 eingesetzt:

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

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

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

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

Erhebungszeitpunkte

Zu Baseline, Woche 4, 8, 12, 16, 24, bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende und Safety-Follow-up (28 Tage nach letzter Dosis).

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. Die Auswertungen der Fremdeinschätzung anhand der Eltern- bzw. Betreuerversion erfolgte separat. 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 die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Response = Verbesserung um mindestens 4 Punkte).

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

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

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 [3,5,7,12,13,14,15,17,18,19,20,22].

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) [11,14]. Die konvergente und diskriminante Validität wurde anhand des SF-36 nachgewiesen. Die Kinder- und die Elternversion des Fragebogens wurde auch für Patientinnen und Patienten in Deutschland validiert [19]. Zusammenfassend wird der Endpunkt als valide bewertet.

Schwellenwert / Minimal Important Difference (MID)

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R legt der pU zusätzlich Responderanalysen vor. Eine Zunahme (Verbesserung) von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ betrachtet der pU als minimale klinisch relevante Differenz (Quittner 2009) [16]. Für die nicht-respiratorischen Domänen liegen keine Informationen zur MID vor. Eine Responderanalyse liegt nur für eine der 12 Domänen des CFQ-R vor. Dagegen liegen für alle Domänen Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen vor, die als primäre Analysen für alle Domänen des CFQ-R im Studienprotokoll vorgesehen waren. Diese Analysen ermöglichen eine konsistente Auswertung aller Domänen des CFQ-R und damit eine sinnvolle Interpretation des validierten Instruments unter Berücksichtigung von Verbesserung als auch Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei potentiell progredientem Verlauf der Erkrankung. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher abweichend vom pU für alle Domänen des CFQ-R nur die Analysen mittels MMRM (Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte) betrachtet.

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

2.3.3 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)

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

Operationalisierung

Beschreibung

Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik in der Indikation CF. Wie bereits für die Symptomatik beschrieben, wurde in Studie 102 das Instrument CFQ-R verwendet. Für Jugendliche und Erwachsene ab ≥ 14 Jahre messen 9 Domänen des Fragebogens Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliches Wohlbefinden“, „Gefühlslage“, „Vitalität“, „Soziale Einschränkungen“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“); in den Fragebogenversionen für Kinder ab 12 bis 13 Jahre sind die Domänen „Vitalität“, „Rollenfunktion“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ nicht enthalten.

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

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

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

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Operationalisierung

Beschreibung

Als unerwünschtes Ereignis (UE) war jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Patientin oder einem Patienten während der Studie definiert; das Ereignis musste dazu nicht in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Dazu gehörte jedes neu eintretende Ereignis oder jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung (z. B. Erhöhung ihrer Schwere oder Häufigkeit) nach der Unterzeichnung des Einverständnisformulars. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 22.0, nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert. UE, die als Todesfall oder mit dem MedDRA Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ kodiert sind, wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden.

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

UE von besonderem Interesse

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

- Erhöhte Transaminasenwerte
Preferred Terms: Alanin-Aminotransferase abnormal, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase abnormal, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Transaminasen 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 pruritisches, Ausschlag follikulär, Ausschlag pustulös, Ausschlag generalisiert, knochenförmiger Ausschlag, Drogen-eruption, fixierte Eruption, generalisiertes Erythem, Urtikaria, Urtikaria populär, Urticaria vesiculosa, Ausschlag morbilliform, Ausschlag populär, Ausschlag papulosquamous, Ausschlag rubelliform, Ausschlag scarlatiniform, Drogen-Überempfindlichkeit, Typ IV-Überempfindlichkeitsreaktion, Dermatitis, Dermatitis atopisch, Epidermolypse, 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.

Schweregrad von UE

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Als SUE ist jedes UE definiert, das

- eine unmittelbar lebensbedrohliche Situation,
- eine stationäre Krankenhausaufnahme,
- eine Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts,
- bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität,
- eine kongenitale Anomalie / einen Geburtsfehler,
- ein klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) oder
- Tod (UE, die als Todesfall kodiert sind, wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden)

zur Folge hat.

Für das Modul 4 wurden pulmonale Exazerbationen und Todesfälle von den UE ausgeschlossen; die UE wie folgt ausgewertet:

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

Erhebungszeitpunkte

Zu Baseline, Woche 4, 8, 12, 16, 24, bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende und Safety-Follow-up (28 Tage nach letzter Dosis).

Auswertung

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

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen 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, die der Grunderkrankung zuzuschreiben sind, als UE gewertet wurden.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

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

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 102

Studienvisite / Endpunkte	Screening-Periode ¹⁾	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 ²⁾
	Todesfälle ³⁾	Erfassung im Rahmen der Sicherheit								
Absolute Veränderung des FEV1%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Body-Mass-Index	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Pulmonale Exazerbationen		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Absolute Änderung der Schweißchlorids	x	x		x	x	x			x	
Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R	x	x		x	x	x	x	x	x	x
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	x	x		x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	Kontinuierliche Erhebung beginnend mit Einverständniserklärung bis zur Beendigung der Studienteilnahme									

¹⁾ Von Tag -28 bis Tag -1.

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

³⁾ Kein präspezifizierter Endpunkt.

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

2.3.6 Statistische Methoden

In Studie 102 wurde die Überlegenheit von IVA/TEZ/ELX plus Ivacaftor (IVA) gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren untersucht, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen.

Studienpopulationen

Insgesamt wurden drei Analysepopulationen in Studie 102 definiert, welche für die Nutzenbewertung relevant waren. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden im Full Analysis Set durchgeführt, die der Sicherheitsendpunkte im Safety Set.

All Subject Set: Alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden oder ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (IVA/TEZ/ELX: N = 201; Placebo: N = 204).

Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (IVA/TEZ/ELX: N = 200; Placebo: N = 203).

Safety Set: Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation (IVA/TEZ/ELX: N = 202; Placebo: N = 201).

Statistische Hypothesen und Teststrategie

Es wurde die Nullhypothese für den primären Endpunkt getestet:

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

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt „Absolute Veränderung von FEV1%“ von Baseline gegenüber Woche 24 wurde unter Verwendung eines MMRM mit Veränderung gegenüber Baseline zu Tag 15 und Woche 24 als abhängige Variablen analysiert. Das Modell umfasste Behandlungsgruppe, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte mit kontinuierlichem FEV1%-Ausgangswert, Alter beim Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten.

Sekundäre Endpunkte

Zur Kontrolle des Fehlers erster Art wurden die sekundären Endpunkte hierarchisch in folgender Reihenfolge getestet:

- Absolute Veränderung des FEV1% bis Woche 24 gegenüber Baseline
- Anzahl pulmonale Exazerbationen bis Woche 24
- Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 24 gegenüber Baseline
- Absolute Veränderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline
- Absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 gegenüber Baseline
- Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 4 gegenüber Baseline
- Absolute Veränderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R bis Woche 4 gegenüber Baseline

Die Auswertungen erfolgten, mit Ausnahme des Endpunktes „Pulmonale Exazerbationen“ bis Woche 24“, analog zu den Auswertungen für den primären Endpunkt. Die statistische Auswertung des Endpunktes „Pulmonale Exazerbationen“ bis Woche 24 basierte für das Effektmaß Rate Ratio auf einem negativen binomialen Regressionsmodell. Mit einem festen Effekt für die Behandlung sowie einer kontinuierlichen Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten. Darüber hinaus wurden in Modul 4 weitere Effektmaße dargestellt. Das relative Risiko (RR) basiert auf einem generalisierten linearen Modell, mit Behandlungsgruppe, Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten.

Sensitivitätsanalysen / Fehlende Werte

Zur Beurteilung des Einflusses fehlender Werte wurde basierend auf der Missing-at-Random-Annahme ein MMRM verwendet.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden im Studienbericht ohne Interaktionstests für den primären Endpunkt „Absolute Veränderung des FEV1%“ berichtet. Im Dossier wurden Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für alle im Dossier als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte durchgeführt. Subgruppenergebnisse wurden im Dossier dargestellt, sofern ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: $p < 0,05$) vorlag. Darüber hinaus erfolgte die Ergebnisdarstellung, sofern jede Subgruppe mindestens 10 Studienteilnehmende umfasste bzw. bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten. Die folgenden Subgruppen wurden betrachtet:

- Alter (≥ 12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- FEV1% bei Baseline (< 70 vs. ≥ 70 %)
- Region (Europa (einschließlich Australien) vs. Nordamerika)

2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie 102

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandler/Behandlerin	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Studie 102	Unklar ¹⁾²⁾³⁾	Ja ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Das Verfahren zur Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in den Studienunterlagen nicht benannt und erfolgte entsprechend der Angaben in Modul 4 durch einen externen Anbieter. 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) und Geschlecht (männlich vs. weiblich).

⁴⁾ Zuteilung zu den beiden Studienarmen mittels Interactive Web Response System.

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

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

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

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 102

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

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

²⁾ Ergänzend dargestellter Endpunkt. Bei der absoluten Veränderung des FEV1% handelt es sich um den primären Endpunkt.

³⁾ Analyse anhand des FAS, d. h. alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Interventionsarm: 200 der 201 randomisierten Studienteilnehmenden (99,5 %); Kontrollarm: 203 der randomisierten 204 Studienteilnehmenden (99,5 %). Der Anteil der nicht in der Analyse berücksichtigten Studienteilnehmenden ist in beiden Studienarmen vergleichbar (< 1 %). Insgesamt wird im vorliegenden Fall in der Abweichung von der ITT-Population kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

⁴⁾ Studienteilnehmende sowie das Studienpersonal waren während der Studie verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung hatte das Studienpersonal keinen Zugang zu den Spirometrie- und Schweißchlorid-Daten. Eine Entblindung erfolgte zum Zeitpunkt der Datenbanksperrung.

⁵⁾ Für Studienteilnehmende im Alter von 12 bis 13 Jahren füllten zusätzlich Eltern oder Betreuungspersonen einen CFQ-R zur Fremdeinschätzung aus. Es ist unklar, wie groß diese Gruppe ist und damit die Analysepopulation bildet. Im Studienbericht werden die Ergebnisse dieser Fragebogenversion nicht berichtet.

⁶⁾ Ereignisse, die der Grunderkrankung zuzuschreiben sind, gingen in die Erfassung der UE mit ein.

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

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Im folgenden Kapitel wird die Charakterisierung der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe IVA/TEZ/ELX plus Ivacaftor und der Kontrollgruppe (Placebo) sowie die Ergebnisse der Studie 102 dargestellt.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Insgesamt wurden 405 Studienteilnehmende in die Studie 102 randomisiert. Die Wirksamkeitsanalysen wurden anhand des FAS durchgeführt, mit 203 Studienteilnehmenden im Placebo- und 200 im IVA/TEZ/ELX-Arm. Von den ursprünglich randomisierten Studienteilnehmenden wurden 2 Personen in den Placebo-Arm randomisiert, erhielten jedoch mindestens eine Dosis des aktiven Studienmedikaments. Diese Personen wurden im Placebo-Arm im FAS und im IVA/TEZ/ELX-Arm für das Safety Set gezählt.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben zur Studie 102

Studie 102	IVA/TEZ/ELX n (%)	Placebo n (%)
Randomisiert	201 (100)	204 (100)
Full Analysis Set ¹⁾²⁾	200 (99,5)	203 (99,5)
Safety Set ¹⁾²⁾	202 (100,5)	201 (98,5)
Behandlung beendet ²⁾	197 (98,0)	203 (99,5)
Frühzeitiger Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	3 (1,5)	0
UE	2 (1,0)	0
Non-Compliance mit Studienmedikation	0	0
Tod	0	0
Schwangerschaft	1 (0,5)	0
Studie beendet ²⁾	197 (98,0)	203 (99,5)
Frühzeitiger Studienabbruch	3 (1,5)	0
UE	1 (0,5)	0
Rücknahme der Einverständniserklärung (nicht aufgrund von UE)	1 (0,5)	0
Tod	0	0
Andere Gründe	1 (0,5)	0
<i>Übergang in Extensionsstudie 105</i>		
Ja	197 (98,0)	203 (99,5)
Nein	3 (1,5)	0
<i>Behandlungsdauer³⁾ (Wochen)</i>		
Median (min; max)	24,0 (1,0; 25,1)	24,0 (0,3; 25,1)
<i>Nach Intervall</i>		
≤ 1 Woche	1 (0,5)	2 (1,0)
> 1 bis ≤ 2 Wochen	0	0
>2 bis ≤ 4 Wochen	1 (0,5)	0
> 4 bis ≤ 8 Wochen	1 (0,5)	0
> 8 bis ≤ 12 Wochen	0	0
> 12 bis ≤ 16 Wochen	0	0
> 16 bis ≤ 20 Wochen	2 (1,0)	0
> 20 bis ≤ 24 Wochen	138 (68,3)	141 (70,1)
> 24 Wochen	59 (29,2)	58 (28,9)
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate (min; max)	k. A.	k. A.

- ¹⁾ Studienteilnehmende wurden auf Grundlage der Behandlung, in die sie randomisiert wurden, den Behandlungsgruppen im FAS zugeordnet, während die Probanden auf der Grundlage der tatsächlichen Behandlung, die sie erhielten, Behandlungsgruppen im Safety Set zugeordnet wurden. Aufgrund eines Fehlers bei der Abgabe von Studienmedikamenten-Kits an 2 Standorten wurden 2 Studienteilnehmende in die Placebogruppe randomisiert, erhielten jedoch mindestens eine Dosis des aktiven Studienmedikaments. Diese Studienteilnehmenden wurden im Placebo-Arm für das FAS und in der IVA/TEZ/ELX-Arm für das Safety Set gezählt.
- ²⁾ Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die tatsächlich randomisierten Studienteilnehmenden.
- ³⁾ Die Angaben zur Behandlungsdauer wurden auf das Safety Set bezogen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Die Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 102 ist in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 102 zu Baseline (FAS)

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
<i>Alter zu Baseline (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	25,6 (9,7)	26,8 (11,3)
Median (min; max)	24,4 (12,1; 59,9)	25,0 (12,3; 64,0)
<i>Altersgruppe zu Screeningvisite (Jahre), n (%)</i>		
≥ 12 bis < 18	56 (28,0)	60 (29,6)
≥ 18	144 (72,0)	143 (70,4)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	104 (52,0)	105 (51,7)
weiblich	96 (48,0)	98 (48,3)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	186 (93,0)	184 (90,6)
afroamerikanisch/schwarz	4 (2,0)	2 (1,0)
asiatisch	0	1 (0,5)
amerikanisch-indigen (indianisch oder alaskisch)	0	1 (0,5)
einheimische Hawaiianer / andere pazifische Inselbewohner	0	0
sonstige	2 (1,0)	1 (0,5)
nicht erhoben	9 (4,5)	16 (7,9)
<i>Region, n (%)</i>		
Nordamerika	118 (59,0)	120 (59,1)
Europa, Australien	82 (41,0)	83 (40,9)
<i>BMI (kg/m²)</i>		
Mittelwert (SD)	21,49 (3,07)	21,31 (3,14)
Median (min; max)	21,36 (15,01; 30,86)	20,80 (14,42; 33,80)
<i>BMI z-score¹⁾</i>		
Mittelwert (SD)	-0,37 (0,79)	-0,40 (0,98)
Median (min; max)	-0,35 (-2,16; 1,41)	-0,33 (-3,82; 2,22)
<i>FEV1%</i>		
Mittelwert (SD)	61,6 (15,0)	61,3 (15,5)
Median (min; max)	61,6 (33,8; 97,1)	60,9 (32,3; 93,7)
<i>FEV1%-Klassen, n (%)</i>		
< 40	18 (9,0)	16 (7,9)
≥ 40 bis < 70	114 (57,0)	120 (59,1)
≥ 70 bis ≤ 90	66 (33,0)	62 (30,5)
> 90	2 (1,0)	5 (2,5)

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
<i>Vorherige Verwendung folgender Medikamente²⁾, n (%)</i>		
Dornase alfa	162 (81,0)	164 (80,0)
Azithromycin	110 (55,0)	114 (56,2)
Inhalative Antibiotika	118 (59,0)	132 (65,0)
Inhalat. Bronchodilatoren	187 (93,5)	191 (94,1)
Inhalation hypertoner Kochsalzlösung	147 (73,5)	127 (62,6)
Inhalative Kortikosteroide	120 (60,0)	119 (58,6)
<i>Pseudomonas-aeruginosa-Status³⁾, n (%)</i>		
positiv	150 (75,0)	142 (70,0)
negativ	50 (25,0)	61 (30,0)

¹⁾ Studienteilnehmende \leq 20 Jahre zu Studienbeginn.

²⁾ Eingeschlossene Medikamente, die während der 56 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht wurden.

³⁾ Innerhalb von 2 Jahren vor Screening.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Die wichtigsten Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in Studie 102 sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie 102 (Safety Set)¹⁾

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
<i>Dauer der Exposition, Wochen²⁾</i>		
Mittelwert (SD)	23,6 (2,62)	23,7 (2,39)
Median (min; max)	24,0 (1,0; 25,1)	24,0 (0,3; 25,1)
<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 \geq 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

²⁾ Die Angaben zur Dauer der Exposition sind identisch mit den Angaben zur „Behandlungsdauer“ in Tabelle 9.

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

Begleitmedikation

Tabelle 12 fasst die Begleitmedikation zusammen, die mindestens 20 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem der Studienarme erhielten. Die häufigsten Begleitmedikationen kamen für die Behandlung von CF zur Anwendung.

Tabelle 12: Begleitmedikation bei mindestens 20 % in mindestens einem der beiden Studienarme; Studie 102 (FAS)¹⁾

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N=200 n (%)	Placebo N = 203 n (%)
Dornase alfa	164 (82,0)	165 (81,3)
Sodium chloride	163 (81,5)	152 (74,9)
Salbutamol	152 (76,0)	154 (75,9)
Pancreatin	126 (63,0)	130 (64,0)
Azithromycin	111 (55,5)	118 (58,1)
Tobramycin	78 (39,0)	113 (55,7)
Colecalciferol	89 (44,5)	87 (42,9)
Pancrelipase	62 (31,0)	62 (30,5)
Ibuprofen	62 (31,0)	58 (28,6)
Aztreonam lysine	56 (28,0)	63 (31,0)
Paracetamol	58 (29,0)	58 (28,6)
Ciprofloxacin	32 (16,0)	71 (35,0)
Ursodeoxycholic acid	56 (28,0)	43 (21,2)
Fluticasone propionate; salmeterol xinafoate	42 (21,0)	51 (25,1)
Fluticasone propionate	46 (23,0)	45 (22,2)
Omeprazole	44 (22,0)	47 (23,2)
Sulfamethoxazole; trimethoprim	34 (17,0)	53 (26,1)
Salbutamol sulfate	38 (19,0)	44 (21,7)

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

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

3.2 Mortalität

Mortalität wurde in Studie 102 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

3.3 Morbidität

Body-Mass-Index

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Body-Mass-Index“ sowie zum BMI-z-Score (bei Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre) sind in Tabelle 13 und 14 ergänzend dargestellt.

Tabelle 13: Absolute Veränderung im BMI; Studie 102 (FAS)¹⁾

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
Baseline, n Mittelwert (SD)	200 21,49 (3,07)	203 21,31 (3,14)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	198 1,13 (0,07)	202 0,09 (0,07)
Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert	1,04 [0,85; 1,23]; < 0,0001	

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

²⁾ Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet; adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich), Behandlung, Visite, Behandlung x Visite 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.

Tabelle 14: Veränderung im BMI-z-Score¹⁾ in der Altersklasse ≤ 20 Jahre; Studie 102 (FAS)²⁾

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
Baseline, n Mittelwert (SD)	71 -0,37 (0,79)	74 -0,40 (0,98)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	64 0,34 (0,05)	68 0,04 (0,05)
Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,30 [0,17; 0,43]; < 0,0001	

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

²⁾ Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet; adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x 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.

Pulmonale Exazerbationen

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Pulmonale Exazerbationen“ sind in Tabelle 14 dargestellt. Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten des IVA/TEZ/ELX-Armes in Bezug auf pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation.

Tabelle 15: Pulmonale Exazerbationen bis Woche 24; Studie 102 (FAS)¹⁾

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Pulmonale Exazerbationen			
Pulmonale Exazerbationen, n	41	113	Rate Ratio ²⁾ : 0,37 [0,25; 0,55]; < 0,0001
Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	31 (15,5)	76 (37,4)	Relatives Risiko ³⁾ : 0,41 [0,28; 0,58]; < 0,0001
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation			
Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbation, n	9	32	Rate Ratio ²⁾ : 0,29 [0,14; 0,61]; 0,0010
Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	7 (3,5)	27 (13,3)	Relatives Risiko ³⁾ : 0,27 [0,12; 0,60]; 0,001

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

²⁾ Rate Ratio: Negatives binomiales Regressionsmodell mit festem Behandlungseffekt sowie kontinuierlichem Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten.

³⁾ Relatives Risiko: Generalisiertes lineares Modell: Behandlungsgruppe, Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs weiblich) als Kovariaten.

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.

Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt „Pulmonale Exazerbationen“ bis Woche 24 lag kein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R

Die Veränderungen in den Morbiditätsdomänen des selbstberichteten CFQ-R sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Die Rücklaufquote lag für die Domänen „Atmungssystem“ und „Gastrointestinale Symptome“ bei über 90 %; die geringere Fallzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ kann dadurch bedingt sein, dass diese Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten ist. In der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des IVA/TEZ/ELX-Armes im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (Mittelwertdifferenz: 20,23; 95%-KI: [17,50; 22,96]; $p < 0,0001$). Ebenfalls konnte in der Domäne „Gewichtsprobleme“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des IVA/TEZ/ELX-Armes im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (Mittelwertdifferenz: 13,11; 95%-KI: [8,35; 17,88]; $p < 0,0001$). Gemäß Hedges' g konnte ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten IVA/TEZ/ELX in der Domäne „Atmungssystem“ und „Gewichtsprobleme“ beobachtet werden. In der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.

Tabelle 16: Absolute Veränderung der Symptomdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung);
Studie 102 (FAS)¹⁾

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
Domäne Atmungssystem²⁾		
Baseline, n Mittelwert (SD)	200 68,28 (16,91)	203 69,98 (17,76)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	197 17,54 (0,99)	202 -2,69 (0,98)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	20,23 [17,50; 22,96]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	1,45 [1,23; 1,67]	
Domäne Gewichtsprobleme²⁾⁴⁾⁵⁾		
Baseline, n Mittelwert (SD)	185 74,41 (30,99)	179 74,12 (31,71)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	183 13,20 (1,71)	178 0,08 (1,75)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	13,11 [8,35; 17,88]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,56 [0,35; 0,77]	
Gastrointestinale Domäne²⁾⁵⁾		
Baseline, n Mittelwert (SD)	200 83,06 (18,10)	203 83,36 (16,89)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	197 2,08 (0,94)	202 -0,44 (0,94)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,51 [-0,10; 5,13]; 0,0594	

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⁾ Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: Daten von allen verfügbaren Visiten bis zur 24. Woche, wobei Behandlung, Visite und Behandlung \times Visite als fixe Effekte und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariate angegeben wurden.

⁴⁾ Domäne „Gewichtsprobleme“ ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.

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

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.

Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ über 24 Wochen“ des selbstberichteten CFQ-R lag für den Faktor Alter ein Beleg für eine Effektmodifikation vor ($p = 0,031$). Für den Faktor Baseline-FEV1% lag für die Domäne „Gewichtsprobleme“ ein Beleg für eine Effektmodifikation vor ($p = 0,039$). Für den Faktor Alter jeweils in der Domäne „Gewichtsprobleme“ ($p = 0,004$); für den Faktor Geschlecht in der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ ($p = 0,046$).

3.4 Lebensqualität

Die Veränderungen der Lebensqualität beurteilt anhand der selbstberichteten Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Rücklaufquote lag bei 100 %; die geringere Fallzahl in den Domänen „Vitalität“, „Rollenfunktion“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ kann dadurch bedingt sein, dass diese Domänen nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten ist. In allen 9 Domänen zur Lebensqualität konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. In den Domänen „Körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Soziale Einschränkungen“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ waren die Verbesserungen der Lebensqualität im Interventionsarm klinisch relevant und die untere Grenze des 95%-KI des Hedges' g lag über 0,2.

Tabelle 17: Absolute Veränderung der Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R¹⁾ (Selbsteinschätzung); Studie 102 (FAS)²⁾

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“⁽²⁾		
Baseline, n	200	203
Mittelwert (SD)	76,5 (21,7)	76,4 (21,6)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n	200	203
LS Mittelwert (SE)	9,20 (0,9)	-3,3 (0,9)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	12,5 [9,9; 15,0]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,96 [0,75; 1,17]	
Domäne „Vitalität“⁽²⁾⁽³⁾		
Baseline, n	185	179
Mittelwert (SD)	62,8 (17,1)	63,8 (18,3)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n	185	179
LS Mittelwert (SE)	7,9 (1,0)	-5,3 (1,0)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	13,1 [10,5; 15,8]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	1,00 [0,78; 1,22]	
Domäne „Gefühlslage“⁽²⁾		
Baseline, n	200	203
Mittelwert (SD)	82,05 (16,0)	80,20 (16,7)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n	200	203
LS Mittelwert (SE)	2,5 (0,7)	-0,9 (0,7)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,4 [1,5; 5,2]; 0,0004	
Hedges' g [95%-KI]	0,35 [0,16; 0,55]	
Domäne „Körperbild“⁽²⁾		
Baseline, n	200	203
Mittelwert (SD)	78,8 (22,1)	77,2 (23,5)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n	200	203
LS Mittelwert (SE)	4,2 (1,0)	0,4 (1,0)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,8 [1,2; 6,5]; 0,0048	
Hedges' g [95%-KI]	0,28 [0,09; 0,48]	

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
Domäne „Essstörungen“⁽²⁾		
Baseline, n Mittelwert (SD)	200 90,0 (17,9)	203 89,1 (17,5)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	200 2,5 (0,8)	203 -2,4 (0,8)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	4,9 [2,6; 7,1]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,42 [0,22; 0,62]	
Domäne „Therapiebelastung“⁽²⁾		
Baseline, n Mittelwert (SD)	200 59,2 (19,2)	203 61,4 (20,2)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	200 4,9 (0,8)	203 -2,0 (0,8)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI] ; p-Wert	6,8 [4,5; 9,2]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,57 [0,37; 0,77]	
Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“⁽²⁾		
Baseline, n Mittelwert (SD)	185 63,5 (20,5)	179 64,2 (20,1)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	185 12,6 (1,1)	179 -4,4 (1,1)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	17,0 [14,1; 20,0]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	1,17 [0,95; 1,39]	
Domäne „Rollenfunktion“⁽²⁾³⁾		
Baseline, n Mittelwert (SD)	185 81,7 (17,5)	179 83,3 (15,2)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	185 4,4 (0,8)	179 -2,4 (0,8)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	6,8 [4,6; 9,1]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,62 [0,41; 0,83]	
Domäne „Soziale Einschränkungen“⁽²⁾		
Baseline, n Mittelwert (SD)	203 70,5 (17,0)	200 68,8 (17,9)
Absolute Veränderung zu Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	203 4,6 (0,8)	200 -1,3 (0,8)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI] ; p-Wert	5,9 [3,7; 8,0]; < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,53 [0,33; 0,73]	

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

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

³⁾ Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.

⁴⁾ MMRM der absoluten Veränderung des CFQ-R-Scores für den nicht-respiratorischen Bereich von Baseline bis Woche 24, adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich); zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung \times Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

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.

Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)“ lag für den Faktor Baseline-FEV1% jeweils für die Domänen „Körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Essstörungen“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ ein Beleg für eine Effektmodifikation vor ($p = 0,010$, $p = 0,003$, $p = 0,035$ und $p = 0,024$). Für den Faktor Alter jeweils in den Domänen „Körperliches Wohlbefinden“ und „Therapiebelastung“ ($p < 0,001$ und $p = 0,042$).

3.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf allen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis IVA/TEZ/ELX oder Placebo 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 als Todesfall oder mit dem MedDRA Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ kodiert wurden, waren nicht Bestandteil der Analyse, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in den Kategorien „UE Grad ≥ 3 oder 4“, „SUE“ oder „UE, die zum Therapieabbruch führten“ beobachtet.

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE¹⁾; Studie 102 (Safety Set)²⁾

Personen mit mindestens einem ...	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
UE	187 (92,6)	187 (93,0)	- ⁴⁾
UE Grad ≥ 3 oder 4	19 (9,4)	9 (4,5)	2,10 [0,97; 4,53]; 0,058 ⁵⁾
SUE	20 (9,9)	16 (8,0)	1,24 [0,66; 2,33]; 0,496 ⁵⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	2 (1,0)	0	n. b.

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

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

³⁾ Effektschätzer basierend auf den Angaben des Modul 4.

⁴⁾ Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.

⁵⁾ 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 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) – 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; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$ bzw. ≥ 10 Ereignisse und $\geq 1\%$ Inzidenz

UE Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme nach Systemorganklasse und Preferred Term sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ bzw. ≥ 10 Ereignisse und $\geq 1\%$ Inzidenz nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term; Studie 102 (Safety Set)¹⁾

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)	RR ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	104 (51,5)	98 (48,8)	1,06 [0,87; 1,28]; 0,584
Infektionen der oberen Atemwege	24 (12%)	22 (11%)	1,09 [0,63; 1,87]; 0,768
Nasopharyngitis	22 (11%)	26 (13%)	0,84 [0,49; 1,43]; 0,527
Rhinitis	15 (7%)	11 (5%)	1,36 [0,64; 2,88]; 0,427
Influenza	14 (7%)	3 (1%)	4,64 [1,36; 15,91]; 0,015
Sinusitis	11 (5)	8 (4)	1,37 [0,56; 3,33]; 0,490
Virusinfektion der oberen Atemwege	9 (4)	4 (2)	2,24 [0,70; 7,15]; 0,174
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	100 (49,5)	129 (64,2)	0,77 [0,65; 0,92]; 0,003
Vermehrter Auswurf	40 (19,8)	39 (19,4)	1,02 [0,69; 1,52]; 0,920
Husten	34 (16,8)	77 (38,3)	0,44 [0,31; 0,63]; p < 0,001
Oropharyngealer Schmerz	20 (9,9)	25 (12,4)	0,80 [0,46; 1,39]; 0,420
Verstopfte Nase	19 (9)	15 (7)	1,26 [0,66; 2,41]; 0,484
Rhinorrhoe	17 (8)	6 (3)	2,82 [1,13; 7,00]; 0,026
Produktiver Husten	12 (6)	16 (8)	0,75 [0,36; 1,54]; 0,427
Hämoptyse	11 (5)	28 (14)	0,39 [0,20; 0,76]; 0,006
Atmung abnormal	9 (4)	4 (2)	2,24 [0,70; 7,58]; 0,174
Nasennebenhöhlen	7 (3)	8 (4)	0,87 [0,32; 2,36]; 0,785
Dyspnoe	5 (2)	13 (6)	0,38 [0,13; 1,05]; 0,063
Erkrankungen des Nervensystems	50 (24,8)	40 (19,9)	1,24 [0,86; 1,80]; 0,244
Kopfschmerzen	35 (17,3)	30 (14,9)	1,16 [0,74; 1,81]; 0,513
Schwindel	7 (3)	2 (2)	1,39 [0,45; 4,32]; 0,566
Gastrointestinale Erkrankungen	78 (38,6)	58 (28,9)	1,34 [1,01; 1,77]; 0,040
Diarrhö	26 (12,9)	14 (7)	1,85 [0,99; 3,43]; 0,052
Bauchschmerzen	20 (10)	12 (6)	1,66 [0,83; 3,30]; 0,150
Übelkeit	16 (8)	14 (7)	1,14 [0,57; 2,27]; 0,715
Erbrechen	12 (6)	10 (5)	1,19 [0,53; 2,70]; 0,670
Bauchschmerzen oben	9 (4)	6 (3)	1,49 [0,54; 4,12]; 0,439
Blähung	9 (4)	3 (1)	2,99 [0,82; 10,87]; 0,097
Verstopfung	6 (3)	12 (6)	0,50 [0,19; 1,30]; 0,154

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)	RR ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
Untersuchungen	66 (32,7)	71 (35,3)	0,93 [0,70; 1,21]; 0,575
Alanin-Aminotransferase erhöht	20 (10)	7 (3)	2,84 [1,23; 6,57]; 0,015
Aspartat-Aminotransferase erhöht	19 (9)	4 (2)	4,73 [1,64; 13,65]; 0,004
Blutkreatininphosphokinase erhöht	19 (9)	9 (4)	2,10 [0,97; 4,53]; 0,058
Bilirubin im Blut erhöht	10 (5)	2 (1)	4,98 [1,10; 22,42]; 0,037
C-reaktives Protein erhöht	7 (3)	4 (2)	1,74 [0,52; 5,86]; 0,370
Bakterientest positiv	5 (2%)	10 (5)	0,50 [0,17; 1,43]; 0,195
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	46 (22,8)	29 (14,4)	1,58 [1,04; 2,41]; 0,034
Ausschlag	18 (9%)	9 (4%)	1,99 [0,92; 4,32]; 0,082
Akne	7 (3%)	3 (1%)	2,32 [0,61; 8,85]; 0,217
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (16,3)	55 (27,4)	0,60 [0,41; 0,88]; 0,009
Pyrexie	17 (8)	19 (9%)	0,89 [0,48; 1,66]; 0,715
Fatigue	9 (4)	20 (10%)	0,45 [0,21; 0,96]; 0,039
Unwohlsein	6 (3)	5 (2%)	1,19 [0,37; 3,85]; 0,767
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	27 (13,4)	30 (14,9)	0,90 [0,55; 1,45]; 0,654
Arthralgie	7 (3)	6 (3)	1,16 [0,40; 3,40]; 0,785
Myalgie	5 (2)	5 (2)	1,00 [0,29; 3,38]; 0,994
Muskel-Skelett-Brustschmerzen	3 (1)	8 (4)	0,37 [0,10; 1,39]; 0,141
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	20 (9,9)	8 (4)	2,49 [1,12; 5,52]; 0,025
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (9)	15 (7)	1,19 [0,62; 2,30]; 0,597
Verminderter Appetit	9 (4)	2 (1)	4,48 [0,98; 20,47]; 0,053
Verminderter Appetit	2 (1)	9 (4)	0,22 [0,05; 1,01]; 0,052
Psychiatrische Erkrankungen	13 (6)	11 (5)	1,18 [0,54; 2,56]; 0,683
Reproduktionssystem und Brusterkrankungen	12 (6)	2 (1)	5,97 [1,35; 26,34]; 0,018
Augenerkrankungen	8 (4)	10 (5)	0,01 [-0,05; 0,03]; 0,623
Ohr- und Labyrinthkrankungen	7 (3)	4 (2)	1,74 [0,52; 5,86]; 0,370
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	6 (3)	5 (2)	1,19 [0,37; 3,85]; 0,767
Nieren- und Harnwegserkrankungen	5 (2)	10 (5)	0,50 [0,17; 1,43]; 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 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) – 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.

Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 oder 4

UE Grad ≥ 3 oder 4 mit Inzidenz $\geq 1\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: UE¹⁾ Grad ≥ 3 oder 4 mit Inzidenz $\geq 1\%$ ²⁾; Studie 102 (Safety Set)³⁾

MedDRA-Systemorganklasse ⁴⁾ Preferred Term	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Untersuchungen	6 (3,0)	0	k. A.
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4 (2,0)	0	k. A.
Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (1,0)	0	k. A.
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (1,0)	0	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (2,0)	2 (1,0)	k. A.
Infektionen⁵⁾ und parasitäre Erkrankungen	3 (1,5)	9 (4,5)	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	3 (1,5)	1 (0,5)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,0)	0	k. A.
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)	k. A.

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

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

³⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

⁴⁾ MedDRA-Version 22.0.

⁵⁾ UE, die als Todesfall oder mit dem MedDRA Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ kodiert wurden, waren nicht Bestandteil der Analyse, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden.

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE nach Preferred Term sind in Tabelle 21 dargestellt. Insgesamt wurden bei 33 Studienteilnehmenden im Placebo-Arm und bei 11 im Interventionsarm pulmonale Exazerbationen als SUE bewertet.

Tabelle 21: SUE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 1\%$ ²⁾ in mindestens einem Studienarm; Studie 102 (Safety Set)³⁾

Preferred Term ⁴⁾	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Influenza	3 (1,5)	0	k. A.
Hämoptyse	2 (1,0)	3 (1,5)	k. A.
Ausschlag	2 (1,0)	1 (0,5)	k. A.

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

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

³⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

⁴⁾ In den Studienunterlagen erfolgte die Darstellung auf Ebene der Preferred Terms.

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Erhöhte Transaminasen

Insgesamt wurden bei 22 Studienteilnehmenden (10,9 %) des Interventionsarmes und bei 8 (4 %) des Kontrollarmes erhöhte Transaminasen beobachtet. Schwere UE Grad ≥ 3 oder 4 traten bei 2 Studienteilnehmenden im Interventions- und bei keinem im Placebo-Arm auf; SUE wurden im Interventionsarm nicht beobachtet und traten bei einem Studienteilnehmenden im Placebo-Arm auf. Ein Therapieabbruch resultierte aus keinem der Ereignisse (Tabelle 22).

Tabelle 22: UE von besonderem Interesse¹⁾: Erhöhte Transaminasen; Studie 102 (Safety Set)²⁾

UE von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)	RR ³⁾ [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem Ereignis	22 (10,9)	8 (4,0)	2,74 [1,25; 6,00]; p = 0,012
Personen mit erhöhten Transaminasen Grad ≥ 3 oder 4	2 (0,99)	0	k. A.
Personen mit erhöhten Transaminasen der Kategorie SUE	0	1 (0,5)	k. A.
Personen mit erhöhten Transaminasen und Therapieabbruch	0	0	k. A.

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 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.

Abkürzungen: FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

Hautausschlag

Insgesamt wurden bei 22 Studienteilnehmenden (11 %) des Interventionsarmes und bei 13 (6 %) des Kontrollarmes Hautausschläge beobachtet. Schwere UE Grad ≥ 3 oder 4 traten bei einer Person im Interventions- und bei keiner Person im Placebo-Arm auf; SUE wurden im Interventionsarm bei 3 Studienteilnehmenden und bei einem im Placebo-Arm beobachtet. Ein Therapieabbruch resultierte daraus bei einem Studienteilnehmenden im Interventionsarm (Tabelle 23).

Tabelle 23: UE von besonderem Interesse¹⁾: Hautausschlag; Studie 102 (Safety Set)²⁾

UE von besonderem Interesse: Hautausschlag	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)	RR ³⁾ [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem Ereignis	22 (10,89)	13 (6,47)	1,68 [0,87; 3,25]; 0,120
Personen mit Hautausschlag Grad ≥ 3 oder 4	1 (0,50)	0	k. A.
Personen mit Hautausschlag der Kategorie SUE	3 (1,49)	1 (0,50)	k. A.
Personen mit Hautausschlag und Therapieabbruch	1 (0,5)	0	k. A.

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, Epidermolypse, 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, Okulomukokutanäres 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 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.

Abkürzungen: FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

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

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

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte die Bewertung der Arzneimittel IVA/TEZ/ELX plus IVA bei Personen, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen (AWG A). Dies entspricht den in Studie 102 berücksichtigten Studienteilnehmenden. Die Nutzenbewertung für das AWG B erfolgte in einem separaten Dokument.

Die Studienpopulation der pivotalen Studie 102 entspricht im Wesentlichen der Zulassungspopulation für das AWG A. Die Studie wurde an 110 Studienzentren in 13 Ländern, u. a. Deutschland, durchgeführt. Anhand der Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, wie viele Studienteilnehmenden der Studie 102 aus Deutschland stammten.

4.2 Design und Methodik der Studie

Studie 102 ist eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung des Nutzens und der Sicherheit von IVA/TEZ/ELX plus IVA bei Personen, die eine F508del-Mutation auf einem Allel und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. Die Zuteilung der Studienteilnehmenden zum Interventions- bzw. Kontrollarm erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels eines interaktiven Sprachantwortsystems. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich). Insgesamt wurden 405 Studienteilnehmende ≥ 12 Jahre je nach Randomisierungssequenz der Tripeltherapie oder Placebo zugeteilt.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Screeningperiode, einer 24-wöchigen Behandlungsperiode und einer 28-tägigen Safety-Follow-up-Periode. Die Studie ist abgeschlossen.

Im globalen Protokoll wurde als primärer Endpunkt die absolute Veränderung im FEV1% (Einsekundenkapazität) von Baseline bis Woche 4 definiert. Für das europäische Protokoll forderte das CHMP eine Anpassung des primären Endpunkts „Absolute Veränderung des FEV1%“ von Baseline bis Woche 24 an, sodass eine europa-spezifische Protokolländerung vorgenommen wurde, um die Anfrage zu erfüllen. Endpunkte, die in der Nutzenbewertung herangezogen wurden, waren „Todesfälle“, „Pulmonale Exazerbationen“, „Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des CFQ-R“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)“ und „Unerwünschte Ereignisse“.

Studienpopulation

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

Im Allgemeinen war die Anzahl der Protokollverletzungen gering und traten im Placebo-Arm häufiger als im Interventionsarm auf. Im Placebo-Arm gab es 2 Studienteilnehmende, die bei Studieneinschluss nicht-erlaubte Medikamente, Itraconazol und/oder Clarithromycin, einnahmen. Darüber hinaus gab es eine Person im Placebo-Arm, die eine akute Erkrankung innerhalb von 28 Tagen nach Studienbeginn hatte. Von den ursprünglich randomisierten Studienteilnehmenden wurden 2 Personen in den Placebo-Arm randomisiert, erhielten jedoch mindestens eine Dosis des aktiven Studienmedikaments. Insgesamt gab es 2 Studienteilnehmende im Interventionsarm, die Rifampicin oder Clarithromycin einnahmen. Es scheint unwahrscheinlich, dass Anzahl und Art der Protokollverletzungen das Ergebnis der Studie in starkem Ausmaß beeinflussen.

Patientinnen und Patienten mit einer vorliegenden Lungeninfektion mit Mikroorganismen, die mit einer rascheren Abnahme der Lungenfunktion assoziiert sind, wie unter anderem Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa oder Mycobacterium abscessus, waren ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die beim Screening einen abnormalen Leberfunktionstest aufwiesen (ALT, AST, ALP oder GGT $\geq 3 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN). Insgesamt wurden 405 Studienteilnehmende in Studie 102 randomisiert. Die Wirksamkeitsanalysen wurden im FAS durchgeführt, mit 200 Studienteilnehmenden im Placebo- und 203 im IVA/TEZ/ELX-Arm. Das Safety Set umfasste 202 Studienteilnehmende in der Interventions- und 200 in der Kontrollgruppe. Von den ursprünglich randomisierten Studienteilnehmenden wurden 2 Personen im Placebo-Arm randomisiert, erhielten jedoch mindestens eine Dosis des aktiven Studienmedikaments. Diese Personen wurden im Placebo-Arm im FAS und im IVA/TEZ/ELX-Arm für das Safety Set gezählt.

Baseline-Charakteristika stellt der pU für das FAS dar. Das Alter der Studienteilnehmenden betrug im Median ungefähr 25 Jahre. Der größte Anteil der Studienteilnehmenden (58 %) erzielte zu Studienbeginn FEV1%-Werte im Bereich von ≥ 40 bis < 70 %, während ungefähr 33,0 % der Studienteilnehmenden FEV1%-Werte von ≥ 70 bis ≤ 90 % erzielte. Es wurden 16 Studienteilnehmende im Placebo- und 18 im Interventionsarm mit FEV1%-Werten < 40 % eingeschlossen. Darüber hinaus gab es 5 Studienteilnehmende im Placebo- und 2 im Interventionsarm mit FEV1%-Werten > 90 %. Sowohl die Studienteilnehmenden mit FEV1%-Werten < 40 % als auch > 90 % entsprechen nicht dem Einschlusskriterium der Studie, nach welchem FEV1%-Werte von ≥ 40 und ≤ 90 % definiert wurden.

Über beide Studienarme hinweg gab es eine vorherige Anwendung verschiedener Medikamente. Inhalative Bronchodilatoren wurden von über 90 % der Studienteilnehmenden in beiden Studienarmen angewendet. Mehr als die Hälfte der Studienpopulation verwendete inhalative Kortikosteroide. Den Studienunterlagen konnten keine Informationen zur Anzahl pulmonaler Exazerbationen in der Vergangenheit entnommen werden.

Der Einfluss verschiedener Patientencharakteristika auf die Studienergebnisse wurde in Modul 4 anhand von Subgruppenanalysen untersucht.

Studienmedikation

Die Studienmedikation bestand im Interventionsarm aus einer morgendlichen Gabe zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 / 50 / 100 mg) sowie der zusätzlichen Einnahme des Monopräparates Ivacaftor (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Im Kontrollarm wurde in analoger Vorgehensweise Placebo verabreicht.

Die Studienteilnehmenden setzten ihre CF-Therapien (z. B. Bronchodilatoren, inhalierte Antibiotika, Dornase alfa und hypertone Natriumchloridlösung) im Studienverlauf fort. Die Einnahme von Begleitmedikationen war im Interventions- und Kontrollarm weitestgehend vergleichbar, mit häufiger Anwendung von Dornase alfa (82 vs. 81 %), Natriumchloridlösung (81 vs. 75 %), Salbutamol (76 vs. 76 %), Pankreatin (63 vs. 64 %) und Azithromycin (55 vs. 58 %). Etwaige frühere CFTR-Modulator-Therapien wurden abgesetzt.

Verzerrungspotential

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig bewertet.

4.3 Mortalität

Es traten keine Todesfälle im Verlauf der Studie 102 auf. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Da keine Todesfälle im Studienverlauf auftraten, kann der Einfluss von IVA/TEZ/ELX plus IVA auf die Mortalität auf Basis der vorgelegten Daten nicht bewertet werden.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu Veränderung der Lungenfunktion mittels FEV1%, pulmonalen Exazerbationen, Schweißchlorid, Veränderungen im Ernährungszustand mittels BMI sowie Daten der Morbiditätsdomänen des CFQ-R vor. Gemäß SAP sollte für den CFQ-R auch eine Fragebogenversion für Eltern bzw. Betreuungspersonen eingesetzt werden, allerdings werden keine entsprechenden Ergebnisse vorgelegt. Die Rücklaufquote lag für die Domänen „Atmungssystem“ und „Gastrointestinale Symptome“ bei über 90 %; die geringere Fallzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ kann dadurch bedingt sein, dass diese Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten ist. Die Veränderung der Lungenfunktion gemessen mittels FEV1% sowie die Schweißchloridkonzentration werden als nicht unmittelbar patientenrelevant angesehen. In der vorliegenden Situation werden Veränderungen im Ernährungszustand mittels BMI nicht als unmittelbar relevant angesehen (Erläuterungen siehe Operationalisierung zum Endpunkt in Abschnitt 2.3.2).

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf pulmonale Exazerbationen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm. Ebenfalls konnte für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation“ bei niedrigem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventions- im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden. Da es sich um eine multizentrische Studie handelt bleibt jedoch unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist unklar.

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm im Ernährungszustand beurteilt anhand des BMI. Zudem konnte bei niedrigem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm im z-Score des BMI beobachtet werden, welcher für Studienteilnehmende der Altersgruppe ≤ 20 Jahre Anwendung fand. Bei CF-Erkrankten spielt das Körpergewicht bzw. der BMI eine essentielle Rolle, da Entwicklungsstörungen und eine verminderte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen einer CF gehören. Der mittlere BMI der Studienpopulation in Studie 102 lag sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 24-wöchiger Behandlung mit der Studienmedikation im Normalbereich. Vor diesem Hintergrund werden die Veränderungen des BMI im vorliegenden Studienkollektiv als nicht unmittelbar relevant eingeschätzt.

Bei niedrigem Verzerrungspotential konnte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ein statistisch signifikanter Vorteil und klinisch relevanter Effekt (untere Grenze des 95%-KI des Hedges' g liegt über 0,2) für den Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden. In der Domäne „Gewichtsprobleme“ konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für den Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden. In der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ wurde hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Bezüglich der Morbidität zeigen sich bei niedrigem Verzerrungspotential statistisch signifikante und überwiegend klinisch relevante Effekte zugunsten des IVA/TEZ/ELX-Armes bei CF-Erkrankten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen. In Studie 102 konnten statistisch signifikante Vorteile von IVA/TEZ/ELX plus IVA gegenüber Placebo hinsichtlich pulmonaler Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation sowie in den beiden Morbiditätsdomänen „Atmungssystem“ und „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R festgestellt werden. In der Morbiditätsdomäne „Gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

4.5 Lebensqualität

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde mit dem CFQ-R erfasst. Gemäß SAP sollte auch eine Fragebogenversion für Eltern bzw. Betreuungspersonen eingesetzt werden, allerdings werden keine entsprechenden Ergebnisse vorgelegt. Die Rücklaufquote lag bei 100 %; die geringere Fallzahl in den Domänen „Vitalität“, „Rollenfunktion“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ kann dadurch bedingt sein, dass diese Domänen nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten sind. Die Ergebnisse zu den 9 Domänen der Lebensqualität des CFQ-R werden für die Nutzenbewertung in der Kategorie „Lebensqualität“ herangezogen.

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich in allen 9 selbstberichteten Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist in 7 Domänen („Körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Soziale Einschränkungen“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“) klinisch relevant (untere Grenze des 95%-KI des Hedges' g liegt über 0,2).

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bezüglich der krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigt sich bei niedrigem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil in allen 9 Domänen des CFQ-R zugunsten des IVA/TEZ/ELX-Armes. In den Domänen „Körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Soziale Einschränkungen“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ sind die Verbesserungen der Lebensqualität unter IVA/TEZ/ELX auch klinisch relevant.

4.6 Sicherheit

UE wurden ab dem ersten Tag bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Alle UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst und nach Systemorganklasse und Preferred Term mit MedDRA (Version 22.0) kodiert. Die mediane Behandlungsdauer betrug 24 Wochen in beiden Studienarmen. Angaben zur Beobachtungszeit konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden. UE, die als Todesfall oder mit dem MedDRA Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ kodiert sind, wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden. Insgesamt ist bei der Ergebnisinterpretation der Sicherheit zu berücksichtigen, dass es sich bei einzelnen Teilkomponenten der berichteten UE um charakteristische Krankheitssymptome der Grunderkrankung CF handelt.

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

Häufig berichtete UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme, die nicht unmittelbar Krankheitssymptome der Grunderkrankung CF darstellen, waren die „Kopfschmerzen“, „Diarrhö“ und „Nasopharyngitis“ (siehe Tabelle 19).

Im Rahmen der Studie 102 wurden erhöhte Transaminasen und Hautausschlag als UE von besonderem Interesse vorab definiert. Bei 22 Studienteilnehmenden (11 %) des Interventions- und bei 8 (4 %) des Kontrollarmes wurden erhöhte Transaminasen beobachtet. Die Ereignisraten sind im Interventionsarm höher als unter Placebo und der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,012$). Bei keinem Studienteilnehmenden kam es zu einem Absetzen der Behandlung aufgrund von Transaminasenanstiegen. Hautausschläge wurden bei 22 Studienteilnehmenden (11 %) des Interventions- und bei 13 (6 %) des Kontrollarmes beobachtet. Im Interventionsarm kam es infolgedessen zu einem Therapieabbruch (siehe Tabelle 24).

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bezüglich der Sicherheit zeigen sich bei unklarem Verzerrungspotential für schwere UE (Grad ≥ 3 oder 4), SUE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation bzw. der Studienteilnahme führten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Aussagekraft zur Sicherheit wird dadurch eingeschränkt, dass Krankheitssymptome, die der Grunderkrankung zuzuordnen sind, von der Erfassung der UE umfasst waren.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor plus Ivacaftor basiert auf der zulassungsbegründenden Studie VX17-445-102, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 24-wöchigen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX plus IVA bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst, Es wird dargestellt, ob unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse nach 24-wöchiger Behandlung der Studie 102

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX vs. Placebo	Effekt
Mortalität		
Todesfälle	keine Ereignisse aufgetreten	n. b.
Morbidität		
<i>Pulmonale Exazerbationen</i> Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	0,37 [0,25; 0,55]; < 0,0001	↑↑
<i>Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation</i> Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	0,29 [0,14; 0,61]; 0,0010	↑↑
<i>Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R</i> Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	20,23 [17,50; 22,96]; < 0,0001	↑↑
<i>Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R</i> Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	13,11 [8,35; 17,88]; < 0,0001	↑↑
<i>Domäne „Gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R</i> Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	2,51 [-0,10; 5,13]; 0,0594	↔
Lebensqualität		
<i>Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R</i> Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	12,5 [9,9; 15,0]; < 0,0001	↑↑
<i>Domäne „Vitalität“ des CFQ-R</i> Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	13,1 [10,5; 15,8]; < 0,0001	↑↑
<i>Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R</i> Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	3,4 [1,5; 5,2]; 0,0004	↑↑
<i>Domäne „Körperbild“ des CFQ-R</i> Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	3,8 [1,2; 6,5]; 0,0048	↑↑

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX vs. Placebo	Effekt
Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	4,9 [2,6, 7,1]; < 0,0001	↑↑
Domäne „ <i>“</i> des CFQ-R Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	6,8 [4,5, 9,2]; < 0,0001	↑↑
Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	17,0 [14,1, 20,0]; < 0,0001	↑↑
Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	6,8 [4,6, 9,1]; < 0,0001	↑↑
Domäne „Soziale Einschränkungen“ des CFQ-R Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	5,9 [3,7, 8,0]; < 0,0001	↑↑
Sicherheit		
UE Grad ≥ 3 oder 4, n (%) Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	19 (9,4) vs. 9 (4,5) 2,10 [0,97; 4,53]; 0,058	↔
SUE, n (%) Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	20 (9,9) vs. 16 (8,0) 1,24 [0,66; 2,33]; 0,496	↔
UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%) Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	2 (1,0) vs. 0 n. b.	n. b.
UE von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen, n (%) Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	22 (10,9) vs. 8 (4,0) 2,74 [1,25; 6,00]; 0,012	↓
UE von besonderem Interesse: Hautausschlag, n (%) Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	22 (10,9) vs. 13 (6,5) 1,68 [0,87; 3,25]; 0,120	↔

¹⁾ Adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich).

²⁾ Cox-Proportional-Hazards-Modell: adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs weiblich).

³⁾ Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet; adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs weiblich); zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

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 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.

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

Referenzen

1. **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**. BfArM-Stellungnahme; Beratung nach §8 AM-NutzenV. 2012.
2. **Committee for medicinal products for human use (CHMP)**. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. London (GBR): European Medicines Agency (EMA); 22.10.2019. [Zugriff: 09.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.
3. **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.
4. **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>.
5. **Goss CH, Burns JL**. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007;62(4):360-367.
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. **Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al**. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381(19):1809-1819.
10. **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.
11. **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.
12. **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.
13. **Quittner AL**. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4(6):326-331.
14. **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.
15. **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.

16. **Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB.** Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest* 2009;135(6):1610-1618.
17. **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.
18. **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.
19. **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.
20. **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.
21. **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.
22. **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.
23. **Vertex Pharmaceuticals.** A Phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445 Combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF), Study VX17-445-102; Clinical Study Protocol, Version 3.0 [online]. In: [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 19.07.2018. [Zugriff: 09.09.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/44/NCT03525444/Prot_000.pdf.
24. **Vertex Pharmaceuticals.** A Phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445 Combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF), Study VX17-445-102; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 02.07.2019.
25. **Vertex Pharmaceuticals.** A Phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445 Combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF), Study VX17-445-102; Statistical Analysis Plan (Methods) [unveröffentlicht]. 25.09.2018.
26. **Vertex Pharmaceuticals.** Zusatzanalysen zur Begleitmedikation in der Studie VX17-445-102 [unveröffentlicht]. 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 25 zu entnehmen.

Tabelle 25: Absolute Veränderung des FEV1%; Studie 102 (FAS)¹⁾

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
Baseline, n Mittelwert (SD)	200 61,6 (15,0)	203 61,3 (15,5)
Mittlere Veränderung Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	196 13,9 (0,6)	203 -0,4 (0,5)
Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert	14,3 [12,7; 15,8]; < 0,0001	

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

²⁾ MMRM; adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs weiblich); 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.

Absolute Veränderung des Schweißchlorids

Die Ergebnisse des ergänzend dargestellten Endpunkts „Absolute Veränderung des Schweißchlorids“ von Baseline bis Woche 24 sind Tabelle 26 zu entnehmen.

Tabelle 26: Absolute Veränderung des Schweißchlorids; Studie 102 (FAS)¹⁾

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
Baseline, n Mittelwert (SD)	199 102,30 (11,85)	201 102,93 (9,78)
Mittlere Veränderung Woche 24, n LS Mittelwert (SE)	199 -42,19 (0,92)	201 -0,35 (0,92)
Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert	-41,84 [-44,40; -39,28]; < 0,0001	

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

²⁾ MMRM; adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs weiblich); 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.