



IQWiG-Berichte – Nr. 973

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-55  
Version: 1.0  
Stand: 29.09.2020

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

29.06.2020

## Interne Auftragsnummer

A20-55

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

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

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

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anne Hüning
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Lisa Junge
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Min Ripoll

**Schlagwörter:** Tezacaftor, Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT02392234

**Keywords:** Tezacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT02392234

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Vom pU eingeschlossene Studie .....	14
2.3.2 Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie .....	14
<b>2.4 Kurzzeitergebnisse zu der vom pU eingeschlossenen Studie</b> .....	<b>28</b>
2.4.1 Patientenrelevante Endpunkte in der Studie VX14-661-108 .....	28
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	30
2.4.3 Ergebnisse .....	31
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (vom pU eingeschlossene Studie) .....	41
2.4.5 Zusammenfassung .....	46
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>47</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>48</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>48</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	48
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	48
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	48
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>51</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	52
3.2.2 Verbrauch .....	52

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	52
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	52
3.2.6	Versorgungsanteile .....	52
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>53</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>53</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>53</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>54</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>55</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>61</b>
	<b>Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>66</b>
	<b>Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>69</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC.....	3
Tabelle 3: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC.....	10
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	14
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	17
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	21
Tabelle 9: Mutationen auf dem 2. Allel des CFTR-Gens, RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	23
Tabelle 10: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation ( $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm), RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	25
Tabelle 11: Begleitbehandlung ( $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm), RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	26
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	27
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	29
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC ....	30
Tabelle 15: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC ....	32
Tabelle 16: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	33
Tabelle 17: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	34
Tabelle 18: Subgruppen, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	42
Tabelle 19: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	47

Tabelle 20: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	49
Tabelle 21: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	53
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	54
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	55
Tabelle 24: Häufige UEs <sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	67
Tabelle 25: Häufige SUEs <sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	68
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	68

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Behandlungssequenzen der Studie VX14-661-108 .....	18



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLMM	Generalized linear mixed Model (generalisiertes lineares gemischtes Modell)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RF	Residual Function (Restfunktion)
RR	relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEZ	Tezacaftor
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

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

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

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

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

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

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

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

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

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

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind. Die Patientinnen und Patienten weisen auf dem 2. Allel eine der folgenden Mutationen auf: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T. Die Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor erfolgt für eine Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-150-mg-Tabletten.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen <sup>b</sup> : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Residual Function	

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

### **Vom pU eingeschlossene Studie**

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX14-661-108 für die Bewertung des Zusatznutzens mit einer Studiendauer von 8 Wochen heran. In der Studie VX14-661-108 werden in einem Cross-over-Design 3 Behandlungen miteinander verglichen: die Kombinationstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor, Ivacaftor und Placebo. Während der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation weitgehend im Sinne einer BSC. Für die vorliegende Dossierbewertung betrachtet der pU den Vergleich der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC.

Die vom pU eingeschlossene Studie VX14-661-108 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Behandlungsphase nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. bei pulmonalen Exazerbationen und ihren Folgen oder unerwünschten Ereignissen (UEs).

Der pU begründet das von ihm verwendete Einschlusskriterium von 8 Wochen damit, dass dies als maximale Behandlungsdauer in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie realisiert wurde und die Grundlage der Zulassungsentscheidung gleichzeitig die Bewertungsbasis für den Zusatznutzen sei. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien von mindestens 24 Wochen notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden. Die Studie VX14-661-108 ist somit zu kurz, um in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden. Zusätzlich stellt der pU unter anderem Ergebnisse aus der 24-wöchigen RCT VX14 661 106 mit Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind, dar und gibt an, diese ergänzend im Sinne einer Übertragung zu berücksichtigen. Die vom pU vorgelegten Daten zur Übertragbarkeit von Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation auf die Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation sind allerdings für eine Übertragung nicht geeignet. Für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt der pU selbst ausschließlich die Studie VX14-661-108.

Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX14-661-108 mit den entsprechenden Kurzeitergebnissen in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird daraus nicht abgeleitet.

### ***Besonderheiten des Cross-over-Studiendesigns***

Ein Cross-over-Design liefert nur aussagekräftige Ergebnisse, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind:

- 1) Carry-over-Effekte sind vernachlässigbar
- 2) Periodeneffekte müssen in den statistischen Auswertungen angemessen berücksichtigt werden

Unter der Annahme, dass die beiden oben beschriebenen Voraussetzungen für die Studie VX14-661-108 hinreichend erfüllt sind, werden die Kurzzeitergebnisse dieser Studie in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Weitere Angaben zum Periodeneffekt und spezifische Auswirkungen möglicher Carry-over-Effekte werden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Kurzzeitergebnisse berücksichtigt.

Für irreversible Endpunkte ist ein Cross-over-Design in der Regel nicht angemessen. Dies betrifft die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs (sofern der Abbruch die Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden nicht erlaubt). Es traten jedoch in der Studie VX14-661-108 keine Todesfälle und nur 1 Abbruch wegen UE auf.

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

In der Studie VX14-661-108 sollten Patientinnen und Patienten ihre bestehende symptomatische Therapie zeitgleich zur Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor bzw. Placebo weiterführen. Die Begleitmedikation musste jedoch ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie gemäß Studienprotokoll stabil bleiben. Es war zudem ein Einschlusskriterium der Studie VX14-661-108, dass die Teilnehmer bereit waren über den gesamten Studienzeitraum die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung stabil zu halten.

Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Patientinnen und Patienten eine Vielzahl an Medikamenten für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten (unter anderem Dornase alfa sowie Pankreatin und Antibiotikatherapien und Natriumchlorid). Die vorliegenden Angaben deuten zudem darauf hin, dass einzelne Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation begannen (z. B. Antibiotikatherapie sowie Physiotherapie). Aus den Daten lässt sich jedoch nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Zusammenfassend bleibt auf Basis der vorliegenden Daten zwar unklar, ob Dosis- oder Frequenzerhöhungen der Begleitmedikation möglich waren, aber angesichts der kurzen Studiendauer wird davon ausgegangen, dass die eingesetzte Begleitbehandlung weitgehend im Sinne der einer BSC durchgeführt wurde.

### **Kurzzeitergebnisse der vom pU eingeschlossenen Studie**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Für die Kurzzeitergebnisse der betrachteten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs als hoch bewertet. Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs werden als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt.

## **Morbidität**

### *Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen*

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Symptomatik gemessen über den Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)*

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

- Domäne Atmungssystem

Es zeigt sich in der Domäne Atmungssystem bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

- Domäne gastrointestinale Symptome

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist.

- Domäne Gewichtsprobleme

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R*

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

- Domäne körperliches Wohlbefinden

Es zeigt sich in der Domäne körperliches Wohlbefinden ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

- Domäne Vitalität

Es zeigt sich in der Domäne Vitalität zur Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

- Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

Es zeigt sich in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Erwachsene (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

- Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung

Zudem zeigen sich statistisch signifikante Effekte in den Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind.

- Domäne Essstörungen

In der Domäne Essstörungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des körperlichen und psychischen Summenscores des SF-12 v2*

Sowohl im körperlichen als auch im psychischen Summenscore zeigen sich jeweils statistisch signifikante Effekte zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei für den körperlichen Summenscore vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation nach Alter vor. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.



Beim psychischen Summenscore liegt das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g hingegen nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es trat 1 Abbruch wegen UEs auf. Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind zur Ableitung des Zusatznutzens Studien von mindestens 24 Wochen notwendig. Der pU legt ausschließlich vergleichende Daten über einen Zeitraum von 8 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Diese stellen allerdings ausschließlich Kurzzeiteffekte dar, die für die Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet sind.

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

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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen <sup>b</sup> : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen.  BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator;  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Residual Function</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **Ergänzender Hinweis**

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

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind. Die Patientinnen und Patienten weisen auf dem 2. Allel eine der folgenden Mutationen auf: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T. Die Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor erfolgt für eine Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-150-mg-Tabletten.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen <sup>b</sup> : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Residual Function	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 8 Wochen angibt.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Tezacaftor/Ivacaftor (Stand zum 01.04.2020)
- bibliografische Recherche zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 01.04.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 18.05.2020)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 01.04.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

#### ***Studie VX14-661-108***

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX14-661-108 [2-6] für die Bewertung des Zusatznutzens heran. Diese Studie wurde bereits für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt [7-9]. In der Studie VX14-661-108 werden in einem Cross-over-Design 3 Behandlungen miteinander verglichen. Während der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation, weitgehend im Sinne einer BSC (siehe Abschnitt 2.3.2). Für die vorliegende Dossierbewertung ist der Vergleich der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC relevant.

Die vom pU eingeschlossene Studie VX14-661-108 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Behandlungsphase nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet, da es sich bei Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor um eine Langzeittherapie handelt. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts eine Mindestdauer von 6 Monaten vor [10]. Auch die allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG sehen bei chronischen Erkrankungen für die Nutzenbewertung Langzeitstudien als erforderlich an [11]. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UEs). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben [12-15]. Der pU begründet in Modul 4 B das von ihm verwendete Einschlusskriterium von 8 Wochen damit, dass dies als maximale Behandlungsdauer in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie realisiert wurde und die Grundlage der Zulassungsentscheidung gleichzeitig die Bewertungsbasis für den Zusatznutzen sei. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien von mindestens 24 Wochen notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden. Die Studie VX14-661-108 ist somit zu kurz, um in die vorliegende Nutzenbewertung

eingeschlossen zu werden. Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX14-661-108 mit den entsprechenden Kurzzeitergebnissen jedoch in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird daraus nicht abgeleitet.

### ***Weitere vom pU ergänzend vorgelegte Evidenz***

#### *Studie VX14-661-110*

Der pU stellt in seinem Dossier ergänzend die offene Extensionsstudie VX14-661-110 dar. In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (aus den Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-9661-111) als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (aus den Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC oder konnten in einem Beobachtungsarm ohne Gabe einer Studienmedikation an der Studie teilnehmen. Die Ergebnisse aus dieser Studie sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Diese Ergebnisse werden im Folgenden nicht ergänzend dargestellt.

#### *Studie VX14-661-106 mit Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientenpopulation mit heterozygoter F508del-Mutation*

Zusätzlich legt der pU Ergebnisse aus der RCT VX14-661-106 [16-20] mit Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose vor, die homozygot für die F508del-Mutation sind. In dieser Studie wurde entweder Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC oder Placebo + BSC über 24 Wochen verabreicht. Der pU gibt an, die Ergebnisse aus der Population der Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation ergänzend im Sinne einer Übertragung zu berücksichtigen, da der G-BA die 8-Wochen-Studie VX14-661-108 im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor [21] als zu kurz eingestuft hat. Zum Nachweis einer angemessenen Vergleichbarkeit zwischen den beiden Patientenpopulationen geht der pU davon aus, dass die von ihm herangezogenen Kriterien (identischer Wirkmechanismus, fehlende Unterschiede im Erscheinungsbild der Erkrankung sowie eine Übertragbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit) erfüllt sind und daher eine Übertragbarkeit möglich ist. Letztendlich überträgt der pU die Daten für die Ableitung des Zusatznutzens allerdings nicht (siehe hierzu unten).

Die vom pU vorgelegten Daten zur Übertragbarkeit von Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation auf die Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation sind allerdings für eine Übertragung nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Aus der Literatur sowie dem Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report) zu Tezacaftor/Ivacaftor geht hervor, dass sich die Krankheitsbilder und -verläufe von Patientinnen und Patienten mit heterozygoter Mutation von denen mit

homozygoter Mutation typischerweise unterscheiden. So wird bei Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation eine frühere Krankheitsmanifestation beobachtet als bei Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation. Zudem sind Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation durch eine schneller voranschreitende Erkrankung und einen schwereren Krankheitsverlauf charakterisiert [22,23]. Entsprechende Unterschiede in den Krankheitsausprägungen zeigen sich auch in den vom pU dargestellten Patientencharakteristika zu Beginn der Studien VX14-661-106 (homozygote F508del-Mutation) und VX14-661-108 (heterozygote F508del-Mutation). Beispielsweise erhielten in der Studie VX14-661-106 etwa doppelt so viele Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation inhalative Antibiotika in der Vergangenheit (homozygot: 58,7 % versus heterozygot: 30,0 %) und etwa 11 % mehr Patientinnen und Patienten wiesen eine Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening auf (homozygot: 72,8 % versus heterozygot: 61,3 %). Hieraus wird insgesamt eine höhere Krankheitschwere der Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation abgeleitet.

Inwiefern eine Übertragung von Ergebnissen von Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation auf Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation dennoch möglich wäre, ist aufgrund unzureichend vorliegender Daten nicht abschätzbar. Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Behandlungsdauer von  $\geq 24$  Wochen für die interessierende Population mit heterozygoter Mutation durch. Solche Informationen sind allerdings notwendig, um den Krankheitsverlauf der beiden Populationen über einen für die Erkrankung ausreichend langen und damit hinreichend aussagekräftigen Zeitraum einschätzen zu können.

Eine Übertragung von Ergebnissen auf Basis von 8 Wochen auf 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen wird aufgrund der zum einen deutlich zu kurzen Behandlung bzw. Beobachtung von 8 Wochen und zum anderen deutlich unterschiedlichen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht sachgerecht angesehen.

Unbenommen dessen stellt der pU Daten zu Woche 8 von Patientinnen und Patienten mit homozygoter bzw. heterozygoter F508del-Mutation selektiv und überwiegend in unterschiedlicher Operationalisierung dar. Selbst für diese für die Nutzenbewertung zu kurze Behandlungsdauer ist somit kein hinreichender Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit heterozygoter und homozygoter Mutation möglich.

Schlussendlich zieht der pU die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation selbst nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran, sondern basiert den Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor auf den 8-Wochen-Daten der Studie VX14-661-108.

Da sich die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 nicht für die vorliegende Nutzenbewertung eignen, werden diese nachfolgend nicht ergänzend dargestellt.

### 2.3.1 Vom pU eingeschlossene Studie

In der folgenden Tabelle ist die vom pU eingeschlossene Studie aufgeführt.

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
VX14-661-108	ja	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [3-6]	ja [2,7-9,24-28]
<p>a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA  d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

### 2.3.2 Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die vom pU eingeschlossene Studie VX14-661-108.

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VX14-661- 108	RCT, doppelblind, Cross-over- Studie	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterozygot bezüglich der F508del- Mutation sind und</li> <li>▪ auf dem 2. Allel des CFTR-Gens eine RF<sup>b</sup>- Mutation aufweisen</li> <li>▪ sowie einen FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn von ≥ 40 % und ≤ 90 % aufwiesen</li> </ul>	N = 248 randomisiert <sup>c</sup> (auf 6 Behandlungssequenzen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor → Auswaschphase → Ivacaftor (N = 41)</li> <li>2. Ivacaftor → Auswaschphase → Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (N = 42)</li> <li>3. Placebo → Auswaschphase → Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (N = 41)</li> <li>4. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor → Auswaschphase → Placebo (N = 43)</li> <li>5. Ivacaftor → Auswaschphase → Placebo (N = 40)</li> <li>6. Placebo → Auswaschphase → Ivacaftor (N = 41)</li> </ol> <p>in Behandlungsperiode 1 erhielten<sup>d</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (N = 83)</li> <li>▪ Placebo (N = 80)</li> </ul> <p>in Behandlungsperiode 2 erhielten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (N = 78)</li> <li>▪ Placebo (N = 81)</li> </ul> <p>während der Studie erhielten pro Behandlungsgruppe (Behandlungsperiode 1 + 2)<sup>d</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (N = 161)</li> <li>▪ Placebo (N = 161)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 4 Wochen</li> <li>▪ Behandlungs- periode 1: 8 Wochen</li> <li>▪ Auswasch- phase: 8 Wochen</li> <li>▪ Behandlungs- periode 2: 8 Wochen</li> <li>▪ Beobachtung<sup>e</sup>: 4 Wochen</li> </ul>	81 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, USA, Vereinigtes Königreich  03/2015–02/2017	primär: FEV <sub>1</sub> als % vom standardisierten Normalwert sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs



Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 B.</p> <p>b. folgende 25 Mutationen erfüllten dieses Einschlusskriterium: 2789+5G→A, R74W, R352Q, R1070W, 3849+10kbC→T, D110E, A455E, F1074L, 3272-26A→G, D110H, D579G, D1152H, 711+3A→G, R117C, S945L, D1270N, E56K, E193K, S977F, P67L, L206W, F1052V, E831X, R347H, K1060T (dies sind CFTR-Mutationen, die wahrscheinlich eine RF entwickeln werden: für 17 dieser Mutationen wurden Teilnehmer eingeschlossen)</p> <p>c. Stratifizierung nach Alter (&lt; 18 Jahre versus ≥ 18 Jahre), FEV<sub>1</sub> Grad (&lt; 70 %, ≥ 70 % des Normalwerts) und Typ der RF-Mutation auf dem 2. CFTR-Allel (Klasse V nicht kanonische Splice-Mutation vs. Klasse II bis IV RF-Missense-Mutation)</p> <p>d. 2 Patientinnen und Patienten hatten keine Studienbehandlung erhalten und wurden daher in der Auswertung aller Endpunkte nicht berücksichtigt. 2 weitere Patientinnen und Patienten wiesen CFTR-Mutationen auf, die gemäß Einschlusskriterien ausgeschlossen waren. Diese Patientinnen und Patienten wurden in der Analyse der Nebenwirkungen, nicht jedoch in den weiteren Endpunkten berücksichtigt. Daraus ergibt sich folgende Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten: Placebo (FAS): 39 (Sequenz 3; Periode 1) + 41 (Sequenz 4; Periode 2) + 40 (Sequenz 5; Periode 2) + 41 (Sequenz 6; Periode 1) = 161 (für Nebenwirkungen +1 Patient oder 1 Patientin); Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC: 40 (Sequenz 1; Periode 1) + 39 (Sequenz 2; Periode 2) + 39 (Sequenz 3; Periode 2) + 43 (Sequenz 4; Periode 1) = 161 (für Nebenwirkungen +1 Patient oder 1 Patientin)</p> <p>e. Patientinnen und Patienten konnten nach Abschluss der Behandlungsperiode 2 im Rahmen der 1-armigen Studie VX14-661-110 für 96 Wochen Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor erhalten haben.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FAS: Full Analysis Set; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Residual Function; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:  
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
VX14-661-108	Tezacaftor/Ivacaftor <sup>a</sup> + Ivacaftor <sup>a</sup> + BSC <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ morgens: Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg bzw. Placebo, oral, Tablette, mit einer fettreichen Mahlzeit</li> <li>▪ abends: Ivacaftor 150 mg bzw. Placebo, oral, Tablette, mit einer fettreichen Mahlzeit</li> </ul>	Placebo <sup>a</sup> + BSC <sup>b</sup>
<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transplantationen</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CYP3A-Induktoren und -Inhibitoren mussten 14 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden.</li> </ul>		
<p>a. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Dosisunterbrechungen waren beim Auftreten von Nebenwirkungen nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor erlaubt.</p> <p>b. In der Studie wurde zusätzlich zu Ivacaftor bzw. Placebo Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose gegeben. Die Basismedikation musste 4 Wochen vor Behandlungsbeginn bis zum Ende der Beobachtung stabil sein.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CYP: Cytochrome P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

### Studiendesign

Die Studie VX14-661-108 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie mit Cross-over-Design (für Details zum Cross-over-Design, siehe unten). Es wurden 248 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren eingeschlossen, die auf dem 1. Allel des CFTR-Gens heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine Residual-Function(RF)-Mutation aufweisen (siehe Tabelle 9). Gemäß Einschlusskriterien der Studie mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich einen Schweißchloridwert von  $\geq 60$  mmol/l oder bei einem niedrigeren Schweißchloridwert zusätzlich eine chronische sinopulmonale Erkrankung haben. Die Patientinnen und Patientinnen mussten zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) von  $\geq 40$  % und  $\leq 90$  % des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen.

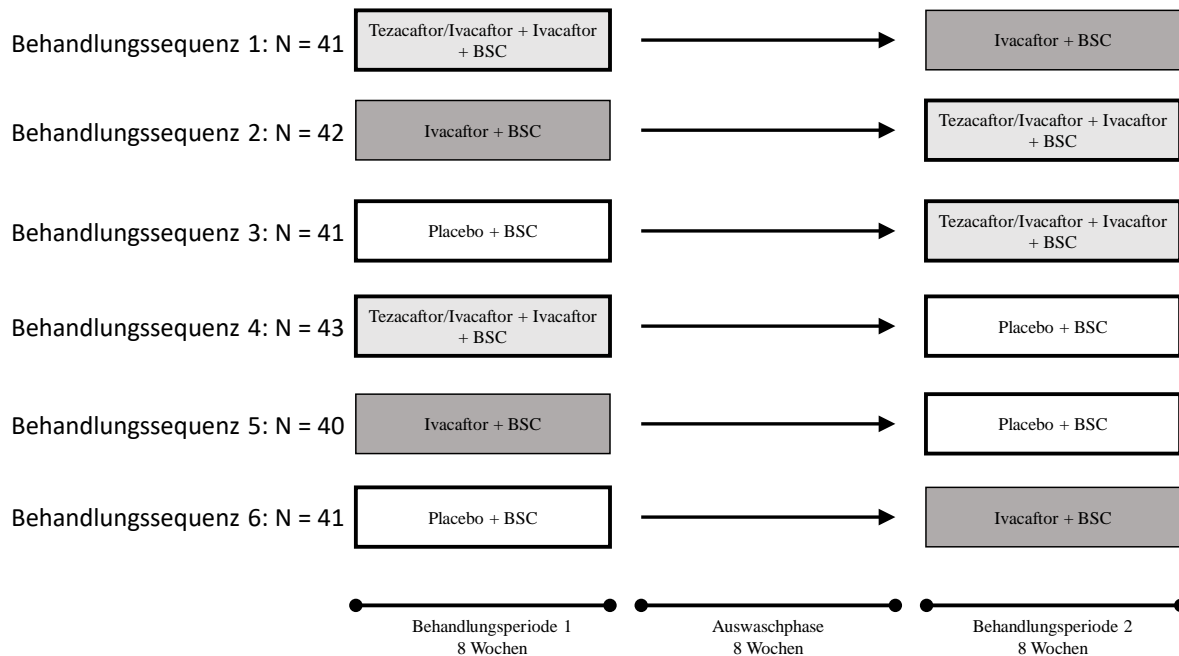
In der Studie VX14-661-108 werden in einem Cross-over-Studiendesign 3 Behandlungen miteinander verglichen:

- Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor
- Ivacaftor
- Placebo.

Die Patientinnen und Patienten erhielten durchgängig eine Begleitbehandlung weitgehend im Sinne einer Behandlung mit BSC (siehe dazu Absatz: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

248 Patientinnen und Patienten wurden auf 6 Behandlungssequenzen, in denen jeweils 2 Behandlungen nacheinander verabreicht wurden, randomisiert (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1 zeigt die Behandlungssequenzen der Studie VX14-661-108.



Angepasst nach Rowe 2017 [2]. Die beiden in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellten Behandlungsgruppen Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC und Placebo + BSC sind fett umrandet. N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. In der Auswaschphase wurde wie auch in den Behandlungsperioden eine stabile Begleitmedikation im Sinne einer Behandlung mit Best supportive Care (BSC) gegeben.

Abbildung 1: Behandlungssequenzen der Studie VX14-661-108

Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV<sub>1</sub> (< 70 % vs. ≥ 70 %) und Art der RF-Mutation. Nach 8 Wochen Behandlung in Behandlungsperiode 1 wurde die Behandlung für 8 Wochen ausgesetzt (Auswaschphase). Der Auswaschphase schloss sich eine 8-wöchige 2. Behandlungsperiode an. Insgesamt entspricht die Behandlungsdauer damit 8 Wochen. In der vorliegenden Dossierbewertung werden die Kurzeitergebnisse für den Vergleich der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC ergänzend dargestellt.

Die Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor entsprach den Vorgaben der Fachinformation [29,30].

Im Anschluss an die 2. Behandlungsperiode erfolgte eine 4-wöchige Nachbeobachtung hinsichtlich Nebenwirkungen. Für Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie VX14-661-110 eingeschlossen wurden, entfiel die Nachbeobachtung.

In Modul 4 B stellt der pU Analysen dar, in denen alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die während der Studie die Kombinationstherapie oder Placebo bekommen haben. Das heißt, er schließt zum einen diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die jeweils beide relevanten Behandlungen, Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC und Placebo + BSC, erhalten haben (Behandlungssequenzen 3 und 4). Zusätzlich schließt der pU in seine Analysen aber auch die Patientinnen und Patienten aus den anderen Sequenzen ein (Behandlungssequenzen 1, 2, 5, 6), die jeweils entweder Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC oder Placebo + BSC im Studienverlauf erhalten haben. Ergebnisse getrennt nach Behandlungsperiode und Behandlungssequenz legt der pU nicht vor.

Primärer Endpunkt der Studie war FEV<sub>1</sub>. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### ***Besonderheiten des Cross-over-Studiendesigns***

Ein Cross-over-Design ermöglicht den intraindividuellen Vergleich einer Prüflintervention mit einer Kontrolltherapie, da alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen beide Therapien erhalten (siehe Abbildung 1). Bei einer seltenen Erkrankung wie der zystischen Fibrose ist ein Cross-over-Design eine Möglichkeit auch mit geringeren Fallzahlen eine Power zu erreichen, die im Parallelgruppen-Design nur mit höheren Fallzahlen erreicht werden könnte. Ein Cross-over-Design liefert jedoch nur aussagekräftige Ergebnisse, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind [31]:

- 1) Carry-over-Effekte sind vernachlässigbar.

Carry-over-Effekte entstehen dann, wenn die Therapien in Behandlungsperiode 1 Auswirkungen auf die Effekte in Behandlungsperiode 2 haben, sodass eine Interaktion zwischen Periode und Therapie besteht. Auswaschphasen zwischen den Perioden sollen Carry-over-Effekte verhindern.

- 2) Periodeneffekte müssen in den statistischen Auswertungen angemessen berücksichtigt werden.

Als Periodeneffekte werden Auswirkungen bezeichnet, die dazu führen, dass in Behandlungsperiode 1 aufgrund von äußeren Umständen andere Wirkungen beobachtet werden als in Behandlungsperiode 2. Dies gilt gleichermaßen für beide Therapien. Neben einem starken Progress der Erkrankung könnte z. B. auch ein starker Einfluss der Jahreszeit auf die beobachteten Endpunkte zu Periodeneffekten führen. Bei einer stark progredienten Erkrankung, wären Periodeneffekte unvermeidlich.

Der pU äußert sich nicht ausreichend dazu, inwieweit beide Voraussetzungen erfüllt sind.

Die vorliegenden Daten zur Studie VX14-661-108 liefern keine Hinweise darauf, dass in dieser Studie der Krankheitsverlauf während der Studiendauer nicht ausreichend stabil war (Voraussetzung 2). Zur Überprüfung dieser Voraussetzung liegen jedoch lediglich Verlaufsdaten für den Endpunkt FEV<sub>1</sub> vor. Bei der Betrachtung der Placebogruppe ist über einen Zeitraum von

8 Wochen keine besonders starke Abnahme im FEV<sub>1</sub> zu sehen (-0,37 als % vom standardisierten Normalwert, absolute Veränderung zu Woche 8). Eine stabile Erkrankung war zudem ein Einschlusskriterium in der Studie VX14-661-108.

Unter der Annahme, dass die beiden oben beschriebenen Voraussetzungen für die Studie VX14-661-108 hinreichend erfüllt sind, werden die Kurzzeitergebnisse dieser Studie in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Weitere Angaben zum Periodeneffekt und spezifische Auswirkungen möglicher Carry-over-Effekte werden nachfolgend bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Kurzzeitergebnisse beschrieben und berücksichtigt.

Für irreversible Endpunkte ist ein Cross-over-Design in der Regel nicht angemessen [32]. Dies betrifft die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs (sofern der Abbruch die Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden nicht erlaubt). Es traten jedoch in der Studie VX14-661-108 keine Todesfälle und nur 1 Abbruch wegen UEs auf.

#### *Auswertungsverfahren für das Cross-over-Design*

Die statistische Auswertung der Daten beruht für die Effektmaße relatives Risiko (RR) und Rate Ratio auf generalisierten linearen gemischten Modellen (GLMM) und für das Effektmaß Mittelwertdifferenz über den Studienverlauf auf einem gemischten Modell für Messwiederholungen (MMRM). Für das MMRM findet sich der Programmcode für den primären Endpunkt Änderung im FEV<sub>1</sub>, basierend auf der SAS-Prozedur proc mixed, im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie VX14-661-108. Für die GLMMs wird die SAS-Prozedur proc glimmix im SAP für die Auswertung der pulmonalen Exazerbationen erwähnt. Allerdings liegt kein Programmcode vor, mit der die entsprechenden Analysen beurteilt werden können.

Die vom pU beschriebenen gemischten Modelle, GLMM und MMRM, sowie die SAS-Prozeduren sind prinzipiell für die statistische Auswertung von Cross-Over-Studien geeignet, die intraindividuelle Abhängigkeiten der Daten angemessen berücksichtigen [33]. Im vorliegenden Fall liegen für ca. 2/3 der berücksichtigten Patientinnen und Patienten nur Werte aus 1 Behandlungsperiode vor. Das Fehlen von Werten in einer 2. Behandlungsperiode ist durch die Randomisierung auf die 6 Sequenzen bedingt. Daher erfüllen die fehlenden Werte die für die gemischten Modelle notwendige Annahme des Missing at Random (MAR). Das Vorgehen des pU führt nicht zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse, es kann jedoch zu unpräziseren Effektschätzungen, d. h. zu einem Verlust der statistischen Power, führen.

#### **Patientencharakteristika**

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie VX14-661-108. Die Darstellung in Tabelle 8 erfolgt getrennt nach Behandlungsperiode. Tabelle 9 zeigt die 17 RF-Mutationen der Patientinnen und Patienten auf dem 2. Allel.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Behandlungsperiode 1		Behandlungsperiode 2	
	TEZA/IVA + IVA + BSC	Placebo + BSC	TEZA/IVA + IVA + BSC	Placebo + BSC
	N <sup>a</sup> = 83	N <sup>a</sup> = 80	N <sup>a</sup> = 78	N <sup>a</sup> = 81
<b>VX14-661-108</b>				
Alter [Jahre], MW (SD)	36 (14)	33 (14)	35,6 (16)	37 (15)
Altersgruppe [Jahre], n (%)				
< 18 Jahre	11 (13)	11 (14)	10 (13)	13 (16)
≥ 18 Jahre	72 (87)	69 (86)	68 (87)	68 (84)
Geschlecht [w / m], %	58 / 42	58 / 42	53 / 47	54 / 46
Abstammung, n (%)				
weiß	80 (96,4)	77 (96,3)	77 (98,7)	80 (98,8)
andere <sup>b</sup>	3 (3,6) <sup>c</sup>	3 (3,8) <sup>c</sup>	1 (1,3)	1 (1,2)
Region, n (%)				
Nordamerika	45 (54,2)	39 (48,8)	36 (46,2)	43 (53,1)
Europa <sup>d</sup>	38 (45,8)	41 (51,3)	42 (53,8)	38 (46,9)
FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn, n (%)				
< 70 %	52 (62,7)	51 (63,8)	49 (62,8)	51 (63,0)
≥ 70 %	31 (37,3)	29 (36,3)	29 (37,2)	29 (35,8)
FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) vor Behandlungsbeginn, n (%)				
< 40 %	8 (9,6)	6 (7,5)	8 (10,3)	9 (11,1)
≥ 40 % bis < 70 %	48 (57,8)	48 (60,0)	42 (53,8)	47 (58,0)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	25 (30,1)	25 (31,3)	28 (35,9)	23 (28,4)
> 90 %	2 (2,4)	1 (1,3)	0 (0)	2 (2,5)
Körpergröße [cm]				
MW (SD)	168,8 (9,6)	168,0 (9,0)	169,0 (9,4)	169,6 (9,7)
Median (Min; Max)	168,0 (150,0; 190,0)	168,0 (146,0; 190,0)	168,5 (146,0; 195,0)	169,0 (150,0; 190,0)
Körpergewicht [kg]				
MW (SD)	67,7 (16,5)	69,7 (16,7)	70,3 (15,9)	71,6 (19,9)
Median (Min; Max)	67,0 (43,0; 127,0)	67,5 (42,0; 112,0)	69,0 (42,0; 112,0)	70,0 (40,0; 156,9)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	23,6 (4,6)	24,6 (5,0)	24,5 (4,9)	24,7 (5,8)
Art der RF-Mutation				
Klasse V nicht kanonische Splice- Mutationen	50 (60,2)	48 (60,0)	45 (57,7)	49 (60,5)
Klasse II bis IV Missense-RF- Mutationen	33 (39,8)	32 (40,0)	33 (42,3)	32 (39,5)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Behandlungsperiode 1		Behandlungsperiode 2	
	TEZA/IVA + IVA + BSC	Placebo + BSC	TEZA/IVA + IVA + BSC	Placebo + BSC
	N <sup>a</sup> = 83	N <sup>a</sup> = 80	N <sup>a</sup> = 78	N <sup>a</sup> = 81
<b>VX14-661-108</b>				
Behandlung vor dem Studieneinschluss <sup>e</sup> , n (%)				
inhalative Antibiotika	26 (31,3)	23 (28,8)	23 (29,5)	27 (33,3)
inhalative Bronchodilatoren	74 (89,2)	71 (88,8)	67 (85,9)	70 (86,4)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	43 (51,8)	39 (48,8)	35 (44,9)	45 (55,6)
inhalierte Kortikosteroide	50 (60,2)	45 (56,3)	48 (61,5)	45 (55,6)
Dornase alfa	47 (56,6)	54 (67,5)	50 (64,1)	50 (61,7)
Infektion mit <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, n (%)	52 (62,7)	48 (60,0)	44 (56,4)	44 (54,3)
Therapieabbruch, n (%)	1 (1,2)	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	2 (2,4) <sup>f</sup>	6 (7,4) <sup>g</sup>	0 (0)	0 (0)
a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein: 83 (40 aus Sequenz 1 + 43 aus Sequenz 2), 80 (39 aus Sequenz 3 + 41 aus Sequenz 6), 78 (39 aus Sequenz 2 + 39 aus Sequenz 3), 81 (41 aus Sequenz 4 + 40 aus Sequenz 5). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
b. schwarz / afroamerikanisch oder andere oder nicht erfasst				
c. eigene Berechnung				
d. Patienten aus Israel und Australien (je 1 Patientin bzw. 1 Patient) wurden zu Europa gezählt				
e. Medikation, die bis zu 28 Tage vor der 1. Studienmedikation gestartet wurde und während der Behandlung mit Studienmedikation fortgesetzt wurde.				
f. Gründe: andere, Non-Compliance (n = 1) und andere (n = 1)				
g. Gründe: UEs (n = 2), Rückzug der Einwilligungserklärung nicht wegen UEs (n = 2), andere oder Non-Compliance (n = 1), Lost to Follow-up (n = 1)				
BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; FEV <sub>1</sub> : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der FAS-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Residual Function; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; w: weiblich				

Tabelle 9: Mutationen auf dem 2. Allel des CFTR-Gens, RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	N <sup>a</sup> = 244
<b>VX14-661-108</b>	n (% <sup>b</sup> )
<b>Mutationen</b>	
Klasse V nicht kanonische Splice-Mutationen, n (%)	
2789+5G→A	37 (15,2)
3849+10kbC→T	69 (28,3)
3272-26A→G	36 (14,8)
711+3A→G	3 (1,2)
Klasse II bis IV Missense-RF-Mutationen, n (%)	
P67L	17 (7,0)
E831X <sup>c</sup>	1 (0,4)
D110H <sup>c</sup>	1 (0,4)
R117C	1 (0,4)
L206W	5 (2,0)
R347H <sup>c</sup>	4 (1,6)
R352Q	3 (1,2)
R1070W	3 (1,2)
A455E	20 (8,2)
D579G	3 (1,2)
D1152H	26 (10,7)
S945L	13 (5,3)
S977F	2 (0,8)
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen.  b. eigene Berechnung  c. nicht vom Anwendungsgebiet von Tezacaftor/Ivacaftor umfasst [29]</p> <p>BSC: Best supportive Care; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis;  N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der FAS-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Residual Function; vs.: versus</p>	

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den in die jeweiligen Behandlungsgruppen eingegangenen Patientinnen und Patienten weitgehend ausgeglichen. Über 80 % der Patientinnen und Patienten waren erwachsen. Etwa 60 % der Patientinnen und Patienten hatten einen FEV<sub>1</sub> von < 70 %.

Mit 28,3 % sind Patientinnen und Patienten mit der Mutation 3849+10kbC→T am häufigsten in der Studie VX14-661-108 vertreten. Das für diese Dossierbewertung relevante Anwendungsgebiet umfasst gemäß Zulassung nur 14 RF-Mutationen, somit gehören 6 (2,5 %) der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht zur Zielpopulation im Anwendungsgebiet.



### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat für Tezacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T, im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

In der Studie VX14-661-108 sollten Patientinnen und Patienten ihre bestehende symptomatische Therapie zeitgleich zur Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor bzw. Placebo weiterführen. Die Begleitmedikation musste jedoch ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie gemäß Studienprotokoll stabil bleiben. Es war zudem ein Einschlusskriterium der Studie VX14-661-108, dass die Teilnehmer bereit waren, über den gesamten Studienzeitraum die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung stabil zu halten.

Medikation, die innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation erfolgte, ist als Vorbehandlung dokumentiert. Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung sind in Tabelle 10 aufgeführt. Medikation, die nach der 1. Einnahme der Studienmedikation erfolgte, ist als Begleitbehandlung erfasst worden. Die Begleitbehandlung wurde während der gesamten Studiendauer erfasst. In Tabelle 11 ist jeweils die Begleitbehandlung der Patientinnen und Patienten während der gesamten Studiendauer getrennt nach Behandlungsgruppe pro Behandlungsperiode, in der die Patientinnen und Patienten berücksichtigt worden sind, aufgeführt. Medikation, die sowohl innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation als auch während der Studienbehandlung erfolgte, ist in beiden Tabellen aufgeführt.

Tabelle 10: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation ( $\geq 15\%$  in mindestens 1 Studienarm), RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Behandlungsperiode 1		Behandlungsperiode 2	
	TEZA/IVA + IVA + BSC	Placebo + BSC	TEZA/IVA + IVA + BSC	Placebo + BSC
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>VX14-661-108</b>	<b>N<sup>a</sup> = 83</b>	<b>N<sup>a</sup> = 80</b>	<b>N<sup>a</sup> = 78</b>	<b>N<sup>a</sup> = 81</b>
<b>Medikamentöse Behandlung<sup>b</sup></b>				
Salbutamol	51 (61,4)	44 (55,0)	40 (51,3)	52 (64,2)
Dornase alfa	47 (56,6)	54 (67,5)	50 (64,1)	50 (61,7)
Natriumchlorid	43 (51,8)	45 (56,3)	39 (50,0)	53 (65,4)
Azithromycin	32 (38,6)	38 (47,5)	30 (38,5)	32 (39,5)
Colecalciferol	23 (27,7)	24 (30,0)	22 (28,2)	26 (32,1)
Seretide	23 (27,7)	18 (22,5)	18 (23,1)	28 (34,6)
Pankreatin	18 (21,7)	10 (12,5)	18 (23,1)	18 (22,2)
Budesonid w / Formeterolfumarat	17 (20,5)	10 (12,5)	15 (19,2)	10 (12,3)
Fluticasonpropionat	17 (20,5)	12 (15,0)	12 (15,4)	12 (14,8)
Vitamine NOS	17 (20,5)	14 (17,5)	15 (19,2)	16 (19,8)
Tobramycin	16 (19,3)	13 (16,3)	13 (16,7)	14 (17,3)
Montekulast Natrium	15 (18,1)	8 (10,0)	5 (6,4)	11 (13,6)
Omeprazol	15 (18,1)	13 (16,3)	15 (19,2)	14 (17,3)
Vitamin D NOS	15 (18,1)	9 (11,3)	12 (15,4)	15 (18,5)
Aztreonam-Lysinat	13 (15,7)	12 (15,0)	12 (15,4)	11 (13,6)
Ibuprofen	13 (15,7)	8 (10,0)	7 (9,0)	15 (18,5)
Salbutamol Sulfat	10 (12,0)	13 (16,3)	8 (10,3)	11 (13,6)
<b>Nicht medikamentöse Behandlung</b>				
Physiotherapie <sup>c</sup>	44 (52,4)	44 (54,3)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Innerhalb von 28 Tagen vor erster Dosis der Studienmedikation gestartet, unabhängig vom Enddatum. PT, kodiert nach WHODD, Dezember 2007.</p> <p>c. laufende Physiotherapie zu Behandlungsbeginn</p> <p>BSC: Best supportive Care; FAS: Full Analysis Set; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der Gabe der jeweiligen Medikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der FAS-Population; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus, WHODD: World Health Organization Drug Dictionary</p>				

Tabelle 11: Begleitbehandlung ( $\geq 15\%$  in mindestens 1 Studienarm), RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	TEZA/IVA + IVA + BSC	Placebo + BSC
	n (%)	n (%)
<b>VX14-661-108</b>	N <sup>a</sup> = 161	N <sup>a</sup> = 161
<b>Medikamentöse Behandlung<sup>b</sup></b>		
Dornase alfa	97 (60,2)	106 (65,8)
Salbutamol	92 (57,1)	101 (62,7)
Natriumchlorid	83 (51,6)	101 (62,7)
Azithromycin	63 (39,1)	73 (45,3)
Colecalciferol	50 (31,1)	52 (32,3)
Seretide	41 (25,5)	47 (29,2)
Pankreatin	37 (23,0)	28 (17,4)
Budesonid w / Formeterolfumarat	33 (20,5)	21 (13,0)
Tobramycin	33 (20,5)	40 (24,8)
Vitamine NOS	32 (19,9)	31 (19,3)
Aztreonam-Lysinat	31 (19,3)	28 (17,4)
Omeprazol	31 (19,3)	25 (15,5)
Fluticasonpropionat	30 (18,6)	27 (16,8)
Ibuprofen	29 (18,0)	35 (21,7)
Vitamin D NOS	28 (17,4)	27 (16,8)
Paracetamol	20 (12,4)	28 (17,4)
Ciprofloxacin	16 (9,9)	33 (20,5)
Bactrim	11 (6,8)	28 (17,4)
<b>Nicht medikamentöse Behandlung</b>		
Physiotherapie	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>b. Fortgesetzte oder während der Behandlung mit Studienmedikation bis zum Ende der Beobachtung begonnene Begleitmedikation. PT, kodiert nach WHODD, Dezember 2007.</p> <p>c. in Behandlungsperiode 1 hat keine Patientin oder kein Patient der Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC-Gruppe und 1 Patientin oder 1 Patient der Placebo + BSC-Gruppe eine Physiotherapie begonnen. Zu Behandlungsperiode 2 und zu Abbrüchen der (zu Behandlungsbeginn) laufenden Physiotherapie liegen keine Daten vor.</p> <p>BSC: Best supportive Care; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der Gabe der jeweiligen Medikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der FAS-Population; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus; WHODD: World Health Organization Drug Dictionary</p>		

Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Patientinnen und Patienten eine Vielzahl an Medikamenten für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten (unter anderem Dornase alfa sowie Pankreatin und Antibiotikatherapien und Natriumchlorid). Die vorliegenden Angaben sowie die Angaben des pU in Modul 4 B zu Behandlungsperiode 1 deuten zudem darauf hin, dass einzelne Patientinnen

und Patienten eine Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation begannen (z. B. Antibiotikatherapie sowie Physiotherapie). Aus den Daten lässt sich jedoch nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Zusammenfassend bleibt auf Basis der vorliegenden Daten zwar unklar, ob Dosis- oder Frequenzerhöhungen der Begleitmedikation möglich waren, aber angesichts der kurzen Studiendauer wird davon ausgegangen, dass die eingesetzte Begleitbehandlung weitgehend im Sinne der einer BSC durchgeführt wurde.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX14-661-108	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	niedrig
a. unzureichende Angaben zu Carry-over- und Periodeneffekten							
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Studie im Cross-over-Design ergeben sich folgende sonstige Aspekte:

Der pU schließt einen Carry-over-Effekt mit dem Hinweis auf die 8-wöchige Auswaschphase aus. Des Weiteren verweist er auf die Vergleichbarkeit der beobachteten Werte zu Baseline zu Periode 1 und Periode 2 für die Endpunkte FEV<sub>1</sub>, Domäne Atmungssystem des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) sowie Schweißchloridkonzentration. Hierbei ist problematisch, dass der pU über verschiedene Sequenzen aggregierte Daten zusammenfügt und somit nicht die gleichen Patientinnen oder Patienten in die Analyse eingehen (siehe Abschnitt 2.4.2).

Insgesamt fehlen jedoch Informationen zu Baselinecharakteristika sowie, für jede Periode und jede Sequenz, zu den patientenrelevanten Endpunkten zur Symptomatik (pulmonale Exazerbationen sowie gemessen mittels CFQ-R) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels CFQ-R und Short Form 12-Items Health Survey Version 2 [SF-12-v2])

[31,32]. Auch periodenspezifische Effektschätzungen für diese Endpunkte sind zu einer Beurteilung von Periodeneffekten notwendig [31,32]. Ein statistischer Test auf einen Periodeneffekt zeigt für den primären Endpunkt absolute Änderung von FEV<sub>1</sub> kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Die Auswirkungen der fehlenden Daten zu Carry-over- und Periodeneffekten werden bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU gibt an, dass 95 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung waren und auch die weiteren Charakteristika nahelegten, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei.

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

## **2.4 Kurzeitergebnisse zu der vom pU eingeschlossenen Studie**

### **2.4.1 Patientenrelevante Endpunkte in der Studie VX14-661-108**

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden für die vom pU eingeschlossene Studie VX14-661-108 ergänzend dargestellt:

- Morbidität
  - pulmonale Exazerbationen
  - Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
  - Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des Instrumentes CFQ-R
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instrumentes CFQ-R
  - gemessen anhand der des körperlichen und psychischen Summenscores des SF-12-v2
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Der Endpunkt Mortalität kann im Cross-over-Design nicht sinnvoll untersucht werden. Er wird daher in den folgenden Tabellen nicht berücksichtigt. In der Studie VX14-661-108 traten keine

Todesfälle auf. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird in der vorliegenden Dossierbewertung davon ausgegangen, dass der Abbruch die Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden prinzipiell erlaubt.

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte						
	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12-v2)	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs
VX14-661-108	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. ohne Erfassung des PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“  
 BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; PT: bevorzugter Begriff;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-12-v2: 12-Item Short Form Health Survey Version 2;  
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Über die patientenrelevanten Endpunkte hinaus werden folgende Endpunkte ergänzend und ohne Betrachtung von Subgruppenmerkmalen dargestellt, aber nicht in der Betrachtung der Kurzzeitergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.3):

- Lungenfunktion mittels FEV<sub>1</sub>

Der Endpunkt FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant für eine Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung des FEV<sub>1</sub> verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt in den Studien erhoben wurden.

Der pU betrachtet wie in Modul 4 B zur Bewertung von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor den FEV<sub>1</sub> als Surrogat für die mit zystischer Fibrose assoziierte Mortalität [7]. Dabei wurde in den vom pU zitierten Quellen die Surrogatvalidität des FEV<sub>1</sub> nicht

vorgebracht. In seinem aktuellen Dossier zu Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor benennt er keine neuen Aspekte. Für eine ausführliche Begründung, warum der Endpunkt FEV<sub>1</sub> nicht als valider Surrogatendpunkt für die Mortalität betrachtet werden kann, siehe die Dossierbewertung A19-71 zum Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor, Abschnitt 2.7.9.4 [8]).

- **Body-Mass-Index (BMI)**

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

In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in der Studie VX14-661-108 jeweils sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 8 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt.

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12-v2)	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs
VX14-661-108	N	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	N
a. ohne Erfassung des PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ b. unzureichende Daten zur Beurteilung von Carry-over- und Periodeneffekten BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-12-v2: 12-Item Short Form Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus								

Die Ergebnisse zu pulmonalen Exazerbationen, zur Hospitalisierung wegen pulmonalen Exazerbationen, zur Symptomatik (gemessen mittels CFQ-R), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels CFQ-R und SF-12-v2) und zum Endpunkt SUEs werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da Carry-over- und Periodeneffekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vom pU in Modul 4 B nicht ausreichend diskutiert wurden (siehe Abschnitt 2.4.2). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller von ihm eingeschlossenen Endpunkte als niedrig einschätzt.

Für die Ergebnisse zum Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial mit niedrig bewertet. Es liegen 0 vs. 1 Ereignis vor. Daher erübrigt sich für diesen Endpunkt eine Effektschätzung.

### 2.4.3 Ergebnisse

In Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 sind die Kurzeitergebnisse zum Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC mit BSC bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T, ergänzend dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Wie bereits oben beschrieben legt der pU keine Ergebnisse getrennt nach Behandlungsperiode und Behandlungssequenz vor.

Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht der pU standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) basierend auf dem MMRM unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 heran. Eine Formel dazu wird nicht angegeben, insbesondere wird nicht erklärt, wodurch die Schätzung der über die Behandlungsgruppen gepoolten Standardabweichung, die im ursprünglichen Hedges' g enthalten ist, ersetzt wird. Die Ergebnisse des pU wurden daher durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wurde Hedges' g unter Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten Mittelwertdifferenz (MD) und dem zugehörigen Konfidenzintervall (KI) bestimmt, mit dem Ziel, bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen Hedges' g und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren. Dabei ergaben sich numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führten. Es werden die vom pU berechneten Werte dargestellt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs, sind in Anhang A dargestellt. Die häufigen UEs sowie häufigen SUEs stellt der pU ohne den bevorzugten Begriff (PT) Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose dar. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die häufigen UEs und die häufigen SUEs inklusive dem PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose aufgrund der identischen Studienlage entsprechend der Dossierbewertung zu Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt, um die Gesamtbelastung abzubilden [8].



Tabelle 15: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	TEZA/IVA + IVA + BSC		Placebo + BSC		TEZA/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>VX14-661-108</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>b</sup>	162	111 (68,5)		122 (75,3)	–
SUEs <sup>b</sup>	162	4 (2,5)		9 (5,6)	0,44 [0,14; 1,42]; p = 0,169
Abbruch wegen UEs	162	0 (0,0)	162	1 (0,6)	– <sup>c</sup>
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>b. ohne Erfassung des PT „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>c. nicht sinnvoll berechenbar</p> <p>BSC: Best supportive Care; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	TEZA/IVA + IVA + BSC		Placebo + BSC		TEZA/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Anzahl Ereignisse n <sub>E</sub> (n <sub>E</sub> / Patientenjahre) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Anzahl Ereignisse n <sub>E</sub> (n <sub>E</sub> / Patientenjahre) <sup>b</sup>	
<b>VX14-661-108</b>					
<b>Morbidität</b>					
pulmonale Exazerbationen	161	11 (0,39 <sup>d</sup> )	161	20 (0,71 <sup>d</sup> )	0,53 [0,26; 1,12]; 0,096
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	161	3 (0,11 <sup>d</sup> )	161	5 (0,18 <sup>d</sup> )	0,79 [0,19; 3,23]; 0,737
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>b. Ereignisrate (n<sub>E</sub> / Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)</p> <p>c. Effektschätzung und p-Wert: negativ-Binomialmodell in einem generalisierten linearen gemischten Modell. Feste Effekte sind Behandlung, Periode und FEV<sub>1</sub> zu Baseline, Patientin/Patient als zufälliger Effekt; log(Studienzeit) als Offset.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>BSC: Best supportive Care; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; n<sub>E</sub>: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus</p>					

Tabelle 17: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	TEZA/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZA/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	Endpunktkategorie	Endpunkt		Endpunkt		MD <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)		Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)
<b>VX14-661-108</b>							
<b>Morbidität</b>							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) <sup>d</sup>							
Atmungssystem	161	68,20 (17,51)	9,82 (16,79)	160	68,75 (18,29)	-2,35 (17,29)	10,82 [8,30; 13,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,84 [0,61; 1,07]
gastrointestinale Symptome	161	84,20 (16,51)	-0,69 (14,35)	160	83,57 (17,13)	2,11 (12,17)	-2,57 [-4,77; -0,36]; 0,023 Hedges' g: -0,24 [-0,46; -0,02]
Gewichtsprobleme <sup>e</sup>	155	87,10 (24,73)	4,10 (21,60)	155	87,82 (21,78)	-0,43 (18,27)	3,58 [0,42; 6,74]; 0,026 Hedges' g: 0,245 [0,02; 0,47]
FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert, absolute Veränderung) <sup>f</sup>	159	62,15 (14,74)	6,69 (7,03)	160	62,22 (14,28)	-0,37 (6,58)	6,67 [5,49; 7,84]; < 0,001
FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert, relative Veränderung) <sup>f</sup>	159	62,15 (14,74)	11,40 (12,86)	160	62,22 (14,28)	-0,20 (10,88)	11,16 [9,15; 13,16]; < 0,001
BMI ([kg/m <sup>2</sup> ] absolute Veränderung)	158	24,06 (4,74)	0,34 (0,96)	160	24,63 (5,41)	0,18 (0,81)	0,15 [-0,00; 0,31]; 0,052

Tabelle 17: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	TEZA/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZA/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	Endpunktkategorie	Endpunkt		Endpunkt		MD <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)		Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)
<b>VX14-661-108</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) <sup>d</sup>							
körperliches Wohlbefinden	161	73,30 (22,31)	3,25 (18,38)	160	70,21 (23,01)	-4,29 (17,67)	6,76 [4,01; 9,50]; < 0,001 Hedges' g: 0,49 [0,26; 0,71]
Gefühlslage	161	82,00 (15,78)	1,16 (10,68)	160	80,23 (15,93)	-0,44 (12,21)	2,51 [0,84; 4,19]; 0,004 Hedges' g: 0,28 [0,06; 0,50]
Vitalität <sup>e</sup>	155	60,54 (17,72)	4,03 (19,31)	155	59,24 (19,91)	-4,27 (18,92)	7,86 [5,20; 10,53]; < 0,001 Hedges' g: 0,57 [0,34; 0,79]
soziale Einschränkungen	161	69,93 (17,65)	3,62 (12,46)	161	67,42 (18,32)	-0,43 (11,82)	2,80 [1,04; 4,57]; 0,002 Hedges' g: 0,29 [0,07; 0,51]
Rollenfunktion <sup>e</sup>	155	83,92 (16,56)	0,48 (14,35)	155	82,98 (16,23)	-3,79 (14,82)	3,14 [0,81; 5,47]; 0,009 Hedges' g: 0,26 [0,04; 0,49]
Körperbild	161	82,88 (17,30)	4,14 (12,84)	161	84,13 (18,03)	-0,35 (12,61)	2,17 [0,48; 3,85]; 0,006 Hedges' g: 0,22 [0,00; 0,44]
Essstörungen	161	93,03 (14,48)	-0,62 (13,68)	160	93,37 (12,93)	-2,80 (13,17)	1,42 [-0,55; 3,38]; 0,156
Therapiebelastung	161	63,98 (21,79)	3,31 (15,66)	161	62,73 (21,78)	-1,22 (15,19)	2,86 [0,85; 4,87]; 0,007 Hedges' g: 0,24 [0,02; 0,46]
subjektive Gesundheitseinschätzung <sup>e</sup>	155	65,95 (20,56)	5,59 (15,11)	156	63,89 (21,37)	-3,01 (15,11)	8,93 [6,69; 11,16]; < 0,001 Hedges' g: 0,74 [0,51; 0,97]

Tabelle 17: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	TEZA/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZA/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>VX14-661-108</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SF-12-v2 <sup>d</sup>							
körperlicher Summenscore <sup>e</sup>	160	49,99 (7,78)	1,21 (6,49)	158	49,64 (7,21)	-1,28 (6,18)	2,40 [1,47; 3,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,50 [0,27; 0,72]
psychischer Summenscore <sup>e</sup>	160	52,55 (7,09)	0,22 (6,53)	158	51,56 (8,98)	-0,77 (8,08)	1,35 [0,31; 2,38]; 0,011 Hedges' g: 0,25 [0,03; 0,47]
<i>Kursiv dargestellte Ergebnisse: keine Interpretation von Vor- und Nachteilen der Behandlung.</i>							
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.							
b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt							
c. MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: abhängige Variable ist die absolute Veränderung vom Ausgangswert; Periode und Behandlung als feste Effekte; nach Baselinewerten der jeweiligen SF-12-Domäne adjustiert; Patient als zufälliger Effekt.							
d. höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor							
e. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen							
f. höhere Werte bedeuten eine bessere Lungenfunktion; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor							
g. Es liegen Daten zu 2 der insgesamt 8 Subskalen vor. Da nicht zu allen Subskalen Daten vorliegen, werden die 2 vorhandenen Subskalen nicht dargestellt.							
BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV <sub>1</sub> : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-12-v2: 12-Item Short Form Health Survey Version 2; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus							

Nachfolgend werden die Kurzzeitergebnisse aus der vom pU eingeschlossenen Studie beschrieben. Abgesehen von dem Endpunkt Abbruch wegen UEs, liegt für alle Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.4.2).

## **Morbidität**

### ***Pulmonale Exazerbationen***

#### *Operationalisierung*

In der Studie wurde eine pulmonale Exazerbation über das Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome / Zeichen definiert, die eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhaliert oder oral) erforderlich machten:

- Veränderung des Sputums
- neue oder verstärkte Hämoptyse
- verstärkter Husten
- verstärkte Dyspnoe
- Unwohlsein, Fatigue oder Lethargie
- Fieber > 38°C
- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit
- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
- Abnahme der Lungenfunktion um 10 %
- auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiografische Veränderung

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird als adäquat angesehen.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in 3 Operationalisierungen

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

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

### *Ergebnisse*

Für die Operationalisierungen pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Symptomatik gemessen über den CFQ-R***

#### *Operationalisierung*

Zur Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie das Instrument CFQ-R verwendet. Das Instrument umfasst mehrere Versionen: eine Patientenversion für unterschiedliche Altersgruppen (6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre und  $\geq 14$  Jahre) und eine Eltern- / Betreuerversion.

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

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

### *Ergebnisse*

#### *Domäne Atmungssystem*

Es zeigt sich in der Domäne Atmungssystem bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC (siehe Abschnitt 2.4.4).

#### *Domäne gastrointestinale Symptome*

Es zeigt sich in der Domäne gastrointestinale Symptome ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw.  $-0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist.

### Domäne Gewichtsprobleme

Es zeigt sich in der Domäne Gewichtsprobleme ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges'  $g$  betrachtet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw.  $-0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R***

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

### *Ergebnisse*

#### Domäne körperliches Wohlbefinden

Es zeigt sich in der Domäne körperliches Wohlbefinden ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges'  $g$  betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegen allerdings Effektmodifikationen jeweils durch die Merkmale FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn vor. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppen-ergebnisse allerdings nicht interpretieren (siehe Abschnitt 2.4.4).

#### Domäne Vitalität

Es zeigt sich in der Domäne Vitalität zur Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges'  $g$  betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegen jeweils relevante Effekte vor. Es liegen für die Domäne Vitalität allerdings Effektmodifikationen durch die Merkmale FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn vor. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppen-ergebnisse allerdings nicht interpretieren (siehe Abschnitt 2.4.4).

#### Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

Es zeigt sich in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges'  $g$



betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Erwachsene (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

#### Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung

Zudem zeigen sich statistisch signifikante Effekte in den Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges'  $g$  betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei bei keinem der Endpunkte vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind.

#### Domäne Essstörungen

In der Domäne Essstörungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des körperlichen und psychischen Summenscores des SF-12 v2***

##### *Operationalisierung*

Der SF-12 ist eine Kurzform des validierten generischen Fragebogens SF-36. Alle 12 Items sind auch im SF-36 enthalten. Dabei bildet auch der SF-12 gemäß Handbuch die 8 zugrunde liegenden Konzepte des SF-36 mit 1 bis 2 Items ab [34].

Für die Auswertung werden, wie beim SF-36, die beiden Summenscores (körperlich und psychisch) gebildet. Im Dossier des pU liegen zusätzlich zu den beiden Summenscores Auswertungen zu 2 der 8 Subskalen vor. Da nicht zu allen Subskalen Daten vorliegen, wird auf eine ergänzende Darstellung der 2 vorhandenen Subskalen verzichtet.

##### *Ergebnisse*

Sowohl im körperlichen als auch im psychischen Summenscore zeigen sich jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird jeweils die SMD in Form von Hedges'  $g$  betrachtet.

Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges'  $g$  liegt dabei für den körperlichen Summenscore vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Im körperlichen Summenscore liegt allerdings eine Effektmodifikation nach Alter vor. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC (siehe Abschnitt 2.4.4).

Beim psychischen Summenscore liegt das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges'  $g$  hingegen nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es trat 1 Abbruch wegen UEs auf. Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (vom pU eingeschlossene Studie)**

Für die Darstellung der Ergebnisse der Studie VX14-661-108 werden folgende Subgruppenmerkmale berücksichtigt:

- Alter ( $< 18, \geq 18$  Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa [inklusive Israel und Australien])
- FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn ( $< 70 \%, \geq 70 \%$ )
- Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn (ja, nein)
- RF-Mutation (Klasse V nicht kanonische Splice-Mutation, Klasse II bis IV Missense-RF-Mutation)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 18 zeigt die Subgruppenergebnisse von Subgruppenmerkmalen, mit einem statistisch signifikanten und relevanten Effekt in mindestens 1 Subgruppe.

Tabelle 18: Subgruppen, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	TEZA/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZA/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>VX14-661-108</b>							
<b>Morbidity: Symptomatik: CFQ-R-Domäne Atmungssystem, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt</b>							
Alter							
< 18 Jahre	21	81,22 (11,38)	3,44 (13,23)	24	82,29 (14,37)	-2,17 (15,67)	1,78 [-3,38; 6,94]; 0,472
≥ 18 Jahre	140	66,25 (17,47)	10,78 (17,09)	136	66,37 (17,91)	-2,38 (17,61)	12,30 [9,58; 15,03]; < 0,001 Hedges' g: 0,95 [0,70; 1,20]
Gesamt						Interaktion:	0,004
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CFQ-R-Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung, Jugendliche oder Erwachsene<sup>d</sup></b>							
Alter							
< 18 Jahre	15	67,41 (21,19)	5,19 (10,17)	19	73,68 (21,34)	1,85 (17,15)	-0,94 [-9,02; 7,14]; 0,804
≥ 18 Jahre	140	65,79 (20,56)	5,63 (15,57)	137	62,53 (21,09)	-3,65 (14,77)	10,28 [8,00; 12,56]; < 0,001 Hedges' g: 0,86 [0,62; 1,11]
Gesamt						Interaktion:	0,002
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CFQ-R-Domäne körperliches Wohlbefinden, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt</b>							
FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn							
< 70	106	69,10 (22,69)	4,33 (19,51)	109	66,24 (23,11)	-6,28 (18,95)	9,10 [5,57; 12,64]; < 0,001 Hedges' g: 0,61 [0,34; 0,89]
≥ 70	55	81,38 (19,32)	1,17 (15,94)	51	78,79 (20,51)	0,06 (13,67)	1,94 [-2,13; 6,01]; 0,342
Gesamt						Interaktion:	0,012

Tabelle 18: Subgruppen, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	TEZA/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZA/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>VX14-661-108</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CFQ-R-Domäne körperliches Wohlbefinden, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt</b>							
Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn							
ja	96	70,28 (21,66)	2,39 (20,95)	92	68,84 (22,25)	-7,46 (20,05)	9,31 [5,51; 13,11]; < 0,001 Hedges' g 0,64 [0,34; 0,93]
nein	65	77,75 (22,69)	4,51 (13,79)	68	72,04 (24,03)	-0,04 (12,82)	3,42 [-0,49; 7,33] 0,086
Gesamt						Interaktion:	0,036
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CFQ-R-Domäne Vitalität, Jugendliche oder Erwachsene<sup>d</sup></b>							
FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn							
< 70	105	61,90 (16,86)	3,17 (19,96)	106	58,26 (18,90)	-6,68 (19,70)	9,91 [6,51; 13,32]; < 0,001 Hedges' g: 0,71 [0,43; 0,99]
≥ 70	50	57,67 (19,26)	5,83 (17,92)	49	61,39 (22,03)	1,04 (16,00)	4,12 [0,14; 8,11]; 0,043 Hedges' g: 0,31 [-0,09; 0,71]
Gesamt						Interaktion:	0,029
Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn							
ja	95	60,44 (16,26)	4,21 (19,02)	92	58,70 (18,94)	-6,59 (19,66)	10,29 [6,76; 13,81]; < 0,001 Hedges' g 0,74 [0,44; 1,03]
nein	60	60,69 (19,95)	3,75 (19,91)	63	60,03 (21,37)	-0,93 (17,40)	4,59 [0,49; 8,68] 0,029 Hedges' g 0,33 [-0,02; 0,69]
Gesamt						Interaktion:	0,033

Tabelle 18: Subgruppen, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	TEZA/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZA/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>VX14-661-108</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-12 v2 körperlicher Summenscore</b>							
Alter							
< 18 Jahre	21	53,27 (4,75)	0,57 (3,51)	23	53,86 (4,64)	0,30 (3,92)	-0,29 [-1,25; 0,67] 0,518
≥ 18 Jahre	139	49,49 (8,04)	1,31 (6,83)	135	48,92 (7,34)	-1,55 (6,46)	2,91 [1,86; 3,95] < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,83]
Gesamt						Interaktion:	0,009
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>c. MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: abhängige Variable ist die absolute Veränderung vom Ausgangswert; Periode, Behandlung und Behandlung x Subgruppe als feste Effekte; nach Baselinewerten und der jeweiligen CFQ-R-Domäne adjustiert; Patient als zufälliger Effekt.</p> <p>d. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen</p> <p>FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus</p>							

## Morbidität

### *Symptomatik gemessen über den CFQ-R*

#### *Domäne Atmungssystem*

In der Domäne Atmungssystem liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ab 12 bis 17 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R*

#### *Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung*

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Bei Patientinnen ab 12 bis 17 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Erwachsene zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

#### *Domäne körperliches Wohlbefinden*

In der Domäne körperliches Wohlbefinden liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn sowie durch das Merkmal Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn vor.

Es zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>  $\geq 70$  % zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen und Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>  $< 70$  % zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Für Patientinnen und Patienten ohne Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn zeigt sich in dieser Domäne kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen und Patienten mit Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht interpretieren.

#### *Domäne Vitalität*

In den Domäne Vitalität liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn sowie durch das Merkmal Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn vor.

In der Domäne Vitalität zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>  $\geq 70$  % zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw.  $-0,2$ . Damit

lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für Patientinnen und Patienten mit einem  $FEV_1 < 70\%$  zu Studienbeginn ist der Effekt statistisch signifikant zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Für Patientinnen und Patienten ohne Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn zeigt sich in dieser Domäne ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für Patientinnen und Patienten mit Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn ist der Effekt statistisch signifikant zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht interpretieren.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des körperlichen Summenscores des SF-12-v2***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des körperlichen Summenscores des SF-12-v2 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ab 12 bis 17 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

#### **2.4.5 Zusammenfassung**

Für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind zur Ableitung des Zusatznutzens Studien von mindestens 24 Wochen notwendig. Der pU legt ausschließlich vergleichende Daten über einen Zeitraum von 8 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Diese stellen allerdings ausschließlich Kurzzeiteffekte dar, die für die Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet sind. Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern wird die Studie jedoch in der vorliegenden Dossierbewertung dargestellt und die Kurzzeiteffekte beschrieben.

Insgesamt ergeben sich aus den Kurzzeitergebnissen der Studie VX14-661-108 (8 Wochen Zeitraum) keine Nachteile von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es zeigen sich folgende Vorteile für Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC:

- Morbidität: Vorteil für Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC in der Domäne Atmungssystem erfasst über den CFQ-R
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC in den Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität, jeweils erfasst über den CFQ-R
  - Vorteil für Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung erfasst über den CFQ-R sowie im körperlichen Summenscore des SF-12-v2

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen <sup>b</sup> : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Residual Function		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der 8-Wochen Daten der Studie VX14-661-108 ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

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



### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation von Tezacaftor/Ivacaftor [29] korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

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

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2018 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [35]. Der Berichtsband 2018 liefert Daten aus 90 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6340 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv).

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte (siehe Tabelle 20):

Tabelle 20: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anzahl der Patientinnen und Patienten
1	Anzahl der Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs	6340
	Anzahl der Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs mit einer Genotypisierung	6289
2	Anzahl der Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T  Im Einzelnen F508del-Mutation: 68,98 % 2789+5G→A, 3272-26A→G oder 3849+10kbC→T: 2,25 % Hochrechnung der 3 Mutationen auf weitere zu berücksichtigende Mutationen: 2,25 % / 64,9 % bis 2,25 % / 60,3 %	304 bis 327
3	≥ 12 Jahre: 73,1 %	222 bis 239
4	GKV-Anteil: 87,86 %	196 bis 210

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;  
pU: pharmazeutischer Unternehmer

### 1) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und Genotypisierung

Der pU zieht 6289 Patientinnen und Patienten mit Genotypisierung [35] heran. Für diese ermittelt der pU eine Anzahl von 12 578 Allelen (= 2 \* 6289), auf deren Grundlage er im Weiteren die Anteilswerte für die einzelnen Mutationen ableitet.

### 2) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der 14 genannten Mutationen im CFTR-Gen aufweisen

Von den 12 578 Allelen aus Schritt 1 zieht der pU die Anzahl von 402 Allelen mit unbekanntem oder nicht identifizierten Mutationen [35] ab. Der pU ermittelt somit eine Anzahl von 12 155 Allelen mit bekannten Mutationen. Davon weisen 8384 Allele (68,98 %) eine F508del-Mutation auf und 274 Allele (2,25 %) eine der folgenden Mutationen: 2789+5G→A, 3272-26A→G oder 3849+10kbC→T [35]. Da die ermittelten 2,25 % ausschließlich 3 der 14 von der Indikation eingeschlossenen CFTR-Genmutationen enthalten, versucht der pU diese Angabe für weitere zu berücksichtigende Mutationen hochzurechnen. Hierzu berücksichtigt er Angaben aus einem französischen [36] und einem amerikanischen Register [37]. Der pU geht von einer mit Deutschland vergleichbaren Verteilung der Mutationen aus. Im französischen Register beträgt der Anteil von 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T an zu berücksichtigenden und dort ausgewiesenen Mutationen ca. 60,3 % und im amerikanischen Register beträgt dieser Anteil ca. 64,9 %. Basierend auf diesen Angaben rechnet der pU ausgehend von dem Anteilswert 2,25 % für 3 Mutationen auf die Berücksichtigung weiterer

Mutationen hoch (2,25 % / 60,3 % bzw. 2,25 % / 64,9 %). Es ergeben sich nach Rückrechnung von Allelen auf Personen näherungsweise 304 ( $= 6340 * 68,98 \% * 2,25 \% / 64,9 \% * 2$ ) bis 327 ( $= 6340 * 68,98 \% * 2,25 \% / 60,3 \% * 2$ ) Patientinnen und Patienten mit F508del-Mutation und einer der berücksichtigten CFTR-Genmutationen.

### **3) Anzahl der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der 14 genannten Mutationen im CFTR-Gen aufweisen**

Der pU leitet aus dem oben genannten Berichtsband 2018 einen Anteil von 73,1 % für die Gruppe der Personen, die mindestens 12 Jahre alt sind, ab [35]. Hierzu berechnet der pU aus der Grafik zur Altersstruktur des Register-Auswertungskollektivs im oben genannten Berichtsband 2018 [35] den Anteil der Patientinnen und Patienten von  $\leq 11$  Jahren (26,9 %) und errechnet somit im Umkehrschluss einen Anteil von 73,1 % der Patientinnen und Patienten mit einem Alter von  $\geq 12$  Jahren.

### **4) Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der 14 genannten Mutationen im CFTR-Gen aufweisen**

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,86 % [38,39] geht der pU von 196 bis 210 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die vom pU errechnete Anzahl von 196 bis 210 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen insbesondere bezüglich des Schritts 2 nicht adäquat:

Der pU verwendet die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Register-Auswertungskollektiv im Jahr 2018 [35]. Dieses Auswertungskollektiv umfasst jedoch ausschließlich die 6340 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Dies hat der pU für ein früheres Verfahren nach § 35a Abs. 1 Satz 10 (damals) SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (8042) berücksichtigt [40]. Zwar liegt im Berichtsband 2018 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [41] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass im Schritt 2 die Hochrechnung ausgehend von 3 Mutationen auf 14 mit Unsicherheit behaftet ist, da dies je nach ausgewähltem Register und dessen Datenstand variiert. Beispielsweise gibt es auch vom pU ein

zitiertes niederländisches [42] und ein zitiertes englisches [43] Register sowie eine große internationale Datenbank [44].

Aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2019 [8] im gleichen Anwendungsgebiet lässt sich eine Spanne von 247 bis 264 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten. Auch diese Spanne ist aufgrund der Hochrechnung ausgehend von 3 Mutationen mit Unsicherheit behaftet.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers [35] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 2 oben).

Für das Jahr 2019 geht der pU im Vergleich zum Vorjahr von einer Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,9 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2018 im Deutschen Mukoviszidose-Register [35,45] errechnet hat.

Für die Jahre 2020 bis 2024 geht der pU von der gleichen Prävalenz wie für das Jahr 2019 aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [35] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Tezacaftor/Ivacaftor wird in Kombination mit Ivacaftor angewendet [29]. Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor behandelt werden, erhalten zusätzlich eine BSC. Dadurch fallen hierbei ebenfalls Kosten für BSC an. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-

Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [29].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [29].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Es ist der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [46]).

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt an, dass für Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten für Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor werden vom pU mit 179 741,38 € angegeben. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen allein die Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [29] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tezacaftor/Ivacaftor ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbc→T.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen <sup>b</sup> : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbc→T	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator;  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Residual Function</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Tezacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	196 bis 210	Die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2019 [8] im gleichen Anwendungsgebiet lässt sich eine Spanne von 247 bis 264 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Hochrechnung ausgehend von 3 Mutationen mit Unsicherheit behaftet ist, da dies je nach ausgewähltem Register und dessen Datenstand variiert.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel			
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	179 741,38 <sup>b</sup>	Die Angabe ist für Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt. Durch eine zusätzliche BSC entstehen weitere Kosten.
BSC		keine Angabe	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU b. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

##### 4.1 Anwendungsgebiete



*Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.*

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

##### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

*In einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten*

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

##### *Versäumte Dosis*

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

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

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

##### *Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren*

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

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

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

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

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

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

Tabelle 1-15: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

### Auswirkungen auf Leberfunktionstests

*Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen Patienten festgestellt, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, aber auch*

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

#### Patienten nach Organtransplantation

*Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.*

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

##### *CYP3A-Induktoren*

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

##### *CYP3A-Inhibitoren*

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

### Katarakte

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

### Natrium

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

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377(21): 2024-2035.
3. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor and VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, heterozygous for the F508del-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.06.2018 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392234>.
4. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor and VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, heterozygous for the F508del-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.06.2018 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02392234>.
5. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor and VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, heterozygous for the F508del-CFTR mutation, and a second allele with a CFTR mutation predicted to have residual function [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 19.08.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004788-18>.
6. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor and VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, heterozygous for the F508del-CFTR mutation, and a second allele with a CFTR mutation predicted to have residual function: clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 01.09.2017 [Zugriff: 19.08.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004788-18/results>.
7. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ivacaftor (Kalydeco); Modul 4B [online]. 27.08.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3260/2019-08-27\\_Modul4B\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3260/2019-08-27_Modul4B_Ivacaftor.pdf).

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, heterozygot): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-71 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 841). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-71\\_Ivacaftor\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-71_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, heterozygot): Addendum zum Auftrag A19-71; Auftrag A20-06 [online]. 30.01.2020 [Zugriff: 28.02.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 877). URL: [https://www.iqwig.de/download/A20-06\\_Ivacaftor\\_Addendum-zum-Auftrag-A19-71\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A20-06_Ivacaftor_Addendum-zum-Auftrag-A19-71_V1-0.pdf).
10. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
12. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22(129): 205-216.
13. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis; 1: epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62(4): 360-367.
14. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One* 2013; 8(4): e62917.
15. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(6): 569-577.
16. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, Van der Ent CK, Moeller A, Simard C et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377(21): 2013-2023.
17. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.06.2018 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657>.
18. Vertex Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.06.2018 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02347657>.

19. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.07.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004837-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13).
20. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 25.08.2017 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004837-13/results>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. €Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) [online]. 20.02.2020 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-477\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf).
22. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros 2008; 7(3): 179-196.
23. European Medicines Agency. Symkevi: European public assessment report [online]. 26.07.2018 [Zugriff: 14.08.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
24. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi); Modul 4B [online]. 02.11.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2802/2018-11-02\\_Modul4B\\_Tezacaftor\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2802/2018-11-02_Modul4B_Tezacaftor_Ivacaftor.pdf).
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor: AWG B; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [online]. 01.03.2019 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2804/2018-12-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_D-408\\_Teil-B.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2804/2018-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_Teil-B.pdf).
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor (AWG A & B) [online]. 25.04.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2970/2019\\_05\\_16\\_Amendment-GBA\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_D408.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2970/2019_05_16_Amendment-GBA_Tezacaftor-Ivacaftor_D408.pdf).



27. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ivacaftor (Kalydeco); Modul 4B [online]. 02.11.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2811/2018-11-02\\_Modul4B\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2811/2018-11-02_Modul4B_Ivacaftor.pdf).
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung Wirkstoff Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor: AWG B [online]. 01.03.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2813/2018-12-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ivacaftor-nAWG\\_D-417\\_Teil-B.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2813/2018-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-nAWG_D-417_Teil-B.pdf).
29. Vertex. Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 11.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kalydeco 150 mg Filmtabletten [online]. 04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014527>.
31. Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. *BMJ* 2019; 366: 14378.
32. Senn S. Cross-over trials in clinical research. Chichester: Wiley; 2002.
33. Brown H, Prescott R. Applied mixed models in medicine. Chichester: Wiley; 2015.
34. Maruish ME (Ed). User's manual for the SF-36v2 health survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
35. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018 [online]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf).
36. French C. F. Registry. Annual data report 2016 [online]. URL: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/french\\_cf\\_patient\\_registry\\_-\\_report\\_on\\_2016\\_data.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/french_cf_patient_registry_-_report_on_2016_data.pdf).
37. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 patient registry: annual data report [online]. URL: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
38. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF20Bund; Stand: März 2020 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/GKV/KF2020Bund\\_Maerz\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf).
39. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-14 [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 372). URL: [https://www.iqwig.de/download/G15-14\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).
41. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose? [online]. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.
42. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Dutch Cystic Fibrosis Registry report 2017 [online]. URL: <https://www.ncfs.nl/bestanden/report-cf-registry-2017.pdf>.
43. U. K. Cystic Fibrosis Registry. Annual data report 2018 [online]. URL: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/uk-cf-registry/2018-registry-annual-data-report.ashx?la=en>.
44. Johns Hopkins University. CFTR2 variant list history [online]. [Zugriff: 24.08.2020]. URL: [https://cftr2.org/mutations\\_history](https://cftr2.org/mutations_history).
45. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016 [online]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2016.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2016.pdf).
46. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil 1 2020; (31): 1512-1516.

## **Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TEZA/IVA + IVA + BSC N <sup>c</sup> = 162	Placebo + BSC N <sup>c</sup> = 162
<b>VX14-661-108</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>d</sup></b>	117 (72,2)	126 (77,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58 (35,8)	73 (45,1)
Husten	23 (14,2)	30 (18,5)
Sputum vermehrt	14 (8,6)	11 (6,8)
Haemoptoe	12 (7,4)	14 (8,6)
Dyspnoe	9 (5,6)	11 (6,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	57 (35,2)	63 (38,9)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	21 (13,0)	31 (19,1)
Nasopharyngitis	13 (8,0)	5 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (22,8)	32 (19,8)
Diarrhoe	13 (8,0)	10 (6,2)
Uebelkeit	9 (5,6)	10 (6,2)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (18,5)	19 (11,7)
Kopfschmerz	19 (11,7)	13 (8,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (16,0)	32 (19,8)
Ermüedung	12 (7,4)	16 (9,9)
Fieber	8 (4,9)	12 (7,4)
Untersuchungen	17 (10,5)	28 (17,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (6,8)	9 (5,6)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  c. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.  d. enthält auch den PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; IVA: Ivacaftor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 25: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TEZA/IVA + IVA + BSC N <sup>c</sup> = 162	Placebo + BSC N <sup>c</sup> = 162
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>VX14-661-108</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>d</sup></b>	8 (4,9)	14 (8,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (3,1)	9 (5,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 19.1; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>c. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>d. darunter der PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ im Interventionsarm 4 (2,5 %) vs. im Vergleichsarm 8 (4,9 %)</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; IVA: Ivacaftor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus</p>		

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TEZA/IVA + IVA + BSC N <sup>b</sup> = 162	Placebo + BSC N <sup>b</sup> = 162
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>VX14-661-108</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,6)
Schmerzen im Oropharynx	0 (0)	1 (0,6)
Husten mit Auswurf	0 (0)	1 (0,6)
Atmung anomal	0 (0)	1 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (0,6)
Ermüdung	0 (0)	1 (0,6)
<p>a. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; IVA: Ivacaftor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

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

### Externe Sachverständige

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

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

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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